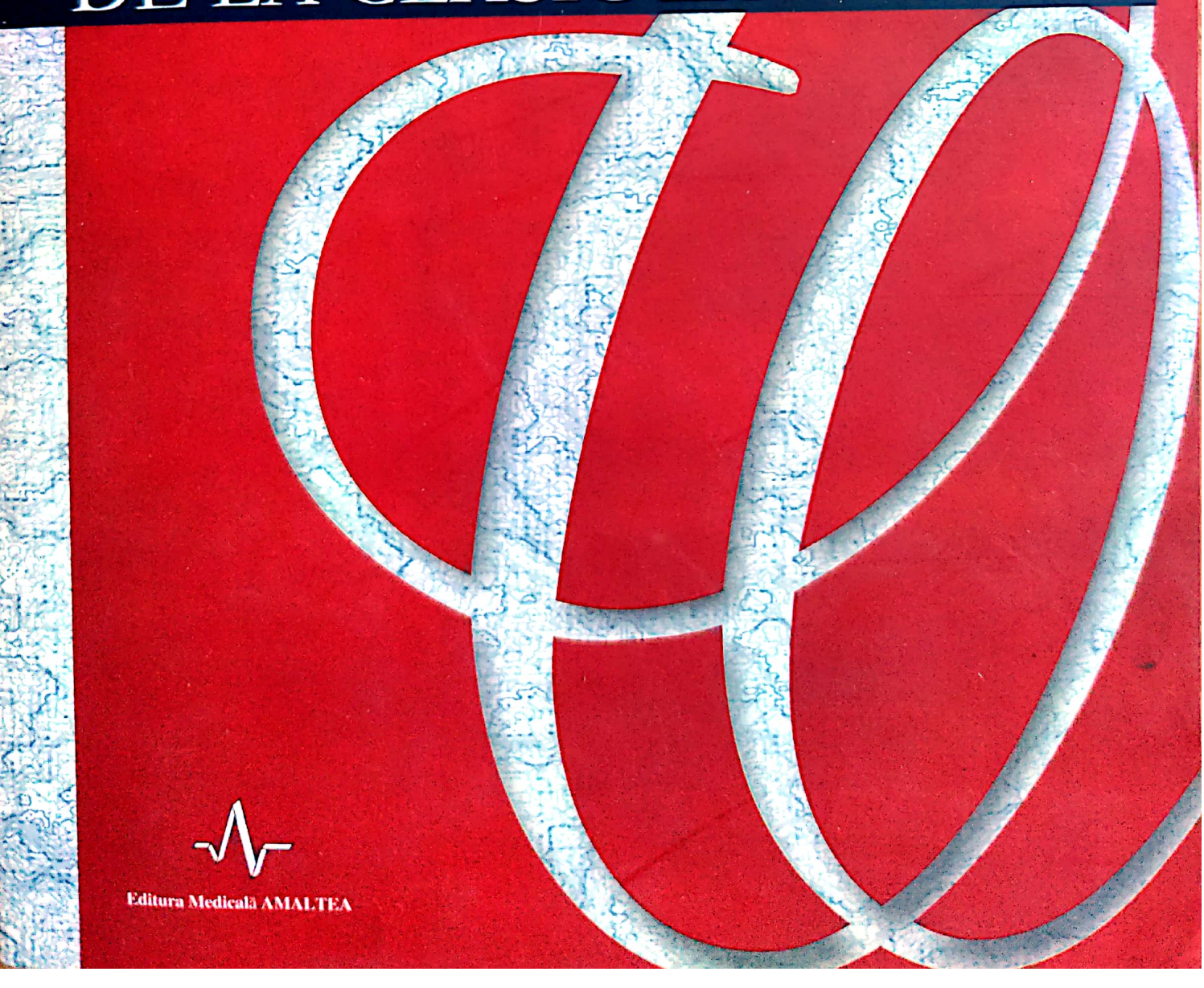
OSTIN C. MUNGIU

OPIOIZII

DE LA CLASIC LA MODERN



Editura Medicală AMALTEA

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII

DE LA CLASIC LA MODERN

Prof. Dr. **Ostin C. MUNGIU**

Scanned with OKEN Scanner

Autor coordonator:

Prof. Dr. Ostin C. MUNGIU
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi

Autorii în ordine alfabetică:

Şef lucr. Dr. Elena ALBU
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa" Iaşi

Dr. Robert ANCUCEANU
Agenţia Naţională a Medicamentului,
Bucureşti

Dr. L. COLAR
Centrul de Cardiologie,
Iaşi

Dr. A. CIUCU
Centrul de Cardiologie,
Iaşi

Asist. Dr. Angela DĂSCĂLESCU
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa" Iaşi

Dr. D. DĂSCĂLESCU
Centrul de Cardiologie,
Iaşi

Şef lucr. Dr. Cătălin DĂNĂILĂ
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Dr. Florica Cireşica DIACONESCU
Clinica ATI, Spitalul Clinic Universitar
„C. I. Parhon", Iaşi

Dr. Victor DIACONESCU
Secţia ATI, Centrul de Cardiologie,
Iaşi

Dr. Oana DONEA
Centrul de Resurse pentru Hospice şi Îngrijire
Paliativa „Nicholas Edeleanu",
Bucureşti

Dr. Bogdan GRIGORE
Ministerul Sănătăţii Publice

Asist. Dr. Irina M. JABA
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Dr. M. MARINCA
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa" Iaşi

Conf. Dr. Ingrid MIRON
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Conf. Dr. Lucian MIRON
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Dr. Daniela MOŞOIU
Director Hospice „Casa Speranţei",
Braşov

Asist. univ. Andrei NEAMŢU
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Prof. Dr. Corneliu NEAMŢU
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Dr. Magda PASTRAMAGIU
Universitatea de Medicină şi Farmacie,
„Gr. T. Popa" Iaşi

Dr. S. PATRULEA
Centrul de Cardiologie,
Iaşi

Dr. E. SĂNDICĂ
Centrul de Cardiologie,
Iaşi

Dr. Bogdan TAMBA
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Asist. Dr. Liliana TARŢĂU
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr. T. Popa", Iaşi

Conf. Dr. G. TINICĂ
Centrul de Cardiologie, Iaşi

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII

DE LA CLASIC LA MODERN

Prof. Dr. **Ostin C. MUNGIU**

EDITURA MEDICALĂ AMALTEA
www.amaltea.ro

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII
DE LA CLASIC LA MODERN
OSTIN C. MUNGIU

ISBN (10) 973-7780-58-2
ISBN (13) 978-973-7780-58-4

© 2006 – EDITURA AMALTEA

Editor: Dr. M.C. Popescu-Drânda
Dr. Cristian Cârstoiu

Director executiv: George Stanca
Redactor şef: Ana-Maria Murariu
Redactor: Oana Cristina Plăcintă
Prepress: AMALTEA TehnoPlus
Coperta: Cristian Furdui
Tehnoredactare: Gabriela Căpitănescu, Petronella Andrei, Tatiana Militaru
Producţie: Mihaela Conea
Distribuţie: Mihaela Stanca, Lucian Dumitrescu
Marketing: George Oancea

OP 13 – CP 145 Bucureşti
internet: www.amaltea.ro
email: office@amaltea.ro

Tipar: EMPIRE Print – RomExpo, Bucureşti
tel.: 021 / 316 96 40, 031 / 405 99 99
email: print@empire.com.ro

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

OPIOIZII EXOGENI
Ostin C. Mungiu 9

DOVEZI CLINICO-EXPERIMENTALE PRIVIND EXISTENŢA ŞI INTERRELAŢIILE SISTEMULUI OPIOID ENDOGEN
Andrei Neamţu, Corneliu Neamţu 26

OPIOIZII ÎN TRATAMENTUL DURERII DIN CANCER
L. Miron, M. Marinca 32

MEDICAŢIA OPIOIDĂ – SPERANŢĂ ÎN TERAPIA DURERII NECANCEROASE
Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu 49

TRATAMENTUL COMPLEX AL DURERII LA COPIL
Ingrid Miron 55

SISTEMUL EDMONTON DE PREDICŢIE CLINICĂ A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU OPIOIDE A DURERII CRONICE
Oana Donea 67

ANALGEZIA PREVENTIVĂ (PREEMPTIVE ANALGESIA) – UN CONCEPT ÎN EVOLUŢIE
Victor Diaconescu, Florica Cireşica Diaconescu, Ostin C. Mungiu 71

UTILIZAREA OPIOIDELOR ŞI A ANTAGONIŞTILOR ÎN DUREREA PERIOPERATORIE – ROLUL ASISTENTELOR MEDICALE
Victor Diaconescu, OstinC. Mungiu 78

UTILIZAREA OPIOIZILOR LA PACIENŢII CU BOLI HEMATOLOGICE: PARTICULARITĂŢI FARMACO-CLINICE
Elena Albu, Angela Dăscălescu, C. Dănăilă, Ostin C. Mungiu 87

BUTORFANOLUL ÎN ANESTEZIA MONITORIZATĂ
V.M. Diaconescu, S. Patrulea, D. Dăscălescu, L. Colar, G. Tinică, E. Săndică, A. Ciucu, O.C. Mungiu 91

HIPERALGEZIA POSTMORFINICĂ – UN PARADOX CU CONSECINŢE TERAPEUTICE
Ostin C. Mungiu, Irina M. Jaba 97

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII ÎN PERIFERIE: SPRE O NOUĂ STRATEGIE ANALGEZICĂ
Irina M. Jaba, Liliana Tarţău, Bogdan Tamba, Ostin C. Mungiu 105

DIRECŢII NOI ÎN DEZVOLTAREA DE ANALGEZICE OPIOIDE
Irina M. Jaba, Bogdan Tamba, Liliana Tartau, Ostin C. Mungiu 112

ASEDIUL OPIOIZILOR ALIMENTARI – EXORFINELE
Irina M. Jaba, Ostin C. Mungiu 121

INFLUENŢAREA FARMACOLOGICĂ A NOCICEPŢIEI PRIN ANTAGONIŞTI AI RECEPTORULUI „ORFAN" ORL
Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu 131

ANTAGONIŞTI OPIOIZI ÎN TRATAMENTUL ADDICŢIEI LA ALCOOL ETILIC
Maria Magdalena Pastramagiu, Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu 134

NOUA LEGE PRIVIND REGIMUL JURIDIC AL STUPEFIANTELOR ŞI PSIHOTROPELOR (339/2005): RELEVANŢA PENTRU ACCESUL PACIENŢILOR LA O TERAPIE ADECVATĂ A DURERII
Robert Ancuceanu, Bogdan Grigore 137

ANEXA 148

Scanned with OKEN Scanner

Cuvânt înainte

Prezentul volum reprezintă o culegere de materiale (unele originale, altele publicate în diverse reviste) reunite sub titlul „Opioizii de la clasic la modern" cu scopul de a fi pus la dispoziţia participanţilor la simpozionul cu acelaşi nume. Sunt prezentate atât aspecte fundamentale, cât şi aplicative, toate în scopul facilitării accesului la informaţie pentru colegii medici care, în conformitate cu noua lege privind regimul psihotropelor şi stupefiantelor, vor fi puşi în situaţia de a prescrie opioide, atât pentru afecţiuni oncologice cât şi neoncologice.

În privinţa posologiei, pentru a se evita orice eroare, cititorii sunt rugaţi să verifice şi alte surse autorizate – agende medicale, ghiduri etc.

Prof. Dr. Ostin C. Mungiu

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia acestui volum a fost posibilă datorită sprijinului generos oferit Asociaţiei de Algeziologie din România de către compania farmaceutică LANNACHER.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

VENDAL® retard.

Forma farmaceutică retard ideală pentru morfina HCl

GRATUIT

Anihilează durerea severă

LANNACHER

Splaiul Independenţei Nr. 1, Bl. 16, Et. 2, Ap. 7, Bucureşti
Tel. 021-337.49.78, 021-335.15.70; 031-710.13.36, 710.13.37
Fax: 021-335.15.55
e-mail: office@gerot.ro; www.gerot.ro

AUSTRIA

DHC CONTINUS®

Comprimate cu eliberare prelungită 60mg, 90mg, 120mg (Hidrogenotartrat de dihidrocodeină)

Răspunsul optim la durerea moderată

Mundipharma Medical GmbH
Reprezentanța pentru România
Str. Dr. Mihail Petrini nr. 4, ap. 6,
sector 5, București,
Tel.: 021 410 10 49;
Fax: 021 411 58 05;
E-mail: office@mundipharma.ro

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
DHC Continus® 60, 90, 120 mg. Comprimate cu eliberare prelungită
COMPOZIȚIE: DHC Continus® 60mg un comprimat cu eliberare prelungită conține dihidrocodeină bază 40mg sub formă de hidrogenotartrat de dihidrocodeină 60mg și excipienți lactoză anhidră,hidroxietilceluloză,alcool cetostearilic, stearat de magneziu, talc. DHC Continus® 90mg: un comprimat cu eliberare prelungită conține dihidrocodeină bază 60mg sub formă de hidrogenotartrat de dihidrocodeină 90mg și excipienți lactoză anhidră,hidroxietilceluloză,alcool cetostearilic, stearat de magneziu, talc. DHC Continus® 120mg: un comprimat cu eliberare prelungită conține dihidrocodeină bază 80mg sub formă de hidrogenotartrat de dihidrocodeină 120mg și excipienți: lactoză anhidră,hidroxietilceluloză,alcool cetostearilic, stearat de magneziu, talc. **GRUPA FARMACOTERAPEUTICĂ:** Analgezice narcotice, substanțe opioide derivați morfinici. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** Pentru tratamentul durerii de intensitate medie sau mare în afecțiuni cronice. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la dihidrocodeină sau la oricare dintre constituenții produsului. Insuficiență respiratorie, depresie respiratorie, afecțiuni obstructive ale căilor aeriene. Dihidrocodeina poate provoca eliberarea de histamină și de aceea nu se va administra în cazuri de criză astmatiformă. De asemenea se va administra cu precauție la persoane cu astm bronșic. *Copii sub 12 ani.* Insuficiență hepatică sau renală severă. Tratament cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) (*vezi pct. 4.5. Interacțiuni medicamentoase*). **PRECAUȚII:** Sportivii trebuie atenționați că acest produs conține *un principiu activ* care poate induce reacție pozitivă în cazul controalelor antidoping. **INTERACȚIUNI:** ***Asocieri medicamentoase contraindicate:*** inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). La acești pacienți dihidrocodeina se va administra doar după un interval de 15 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO. ***Asocieri medicamentoase nerecomandate:*** agoniști-antagoniști morfinici (buprenorfină, nalbufină, pentazocină): diminuarea efectului antialgic prin blocarea competitivă a receptorilor. În timpul tratamentului cu dihidrocodeină se va evita ingestia de alcool etilic. ***Asocieri medicamentoase care trebuie luate în considerare:*** Antitusive: amplificarea efectului de deprimare a sistemului nervos central poate avea consecințe importante asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicamente depresoare ale sistemului nervos central și antidepresive triciclice: apariția riscul potențializării efectelor acestei medicamente și a apariției fenomenelor de supradozaj. **ATENȚIONĂRI SPECIALE:** Dozele vor fi reduse la vârstnici, la copii cu vârsta sub 15 ani, în hipotiroidism, afecțiuni hepatice cronice, insuficiență hepatică și insuficiență renală. Tratament cu medicamente care deprimă sistemul nervos central (*vezi interacțiuni*). Operațiile trebuie evitate la pacienți cu presiune intracraniană crescută și la cei cu traumatisme craniene. Nou-născuți. Sarcina și alăptarea. **Sarcina și alăptarea:** Există puține date publicate cu referire la siguranța administrării produsului în timpul sarcinii. Nu se știe dacă dihidrocodeina traversează placenta sau este excretată în laptele matern. De aceea este recomandat ca administrarea de dihidrocodeină la gravide și la mamele care alăptează să se facă numai după analiza raportului beneficiu / risc fetal respectiv după întreruperea alăptării. Datorită riscului de depresie respiratorie la nou-născuți produsul trebuie utilizat cu precauție la sfârșitul sarcinii. **Capacitea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje:** Dihidrocodeina poate produce somnolență și poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE: Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani:** doza recomandată este de 60-120mg un comprimat cu eliberare prelungită la 12 ore. **Vârstnici:** doza trebuie redusă. **Copii sub 12 ani:** vezi contraindicații. **REACȚII ADVERSE:** Pot apărea: greață, vărsături, constipație, cefalee, vertij, somnolență, bronhospasm, depresie respiratorie, retenție urinară, durere abdominală, hipotensiune, parestezii, spare de contracție, halucinații și erupții cutanate cu sau fără prurit. Pot apare fenomene de toleranță sau dependență. După utilizarea de doze mai mari decât cele terapeutice poate apărea sindromul de sevraj la întreruperea bruscă a tratamentului. Dependența și sindromul de sevraj poate apare și la nou-născuți din mame toxicomane. **SUPRADOZAJ:** Simptome: depresie acută a centrilor respiratori (cianoză, rărirea respirației), somnolență, vomă, hipotensiune, hipotermie, sindrom histaminergic, comă. Se recomandă efectuarea de spălături gastrice. Dupremă respirație severă se tratează cu clorhidrat de nalaxonă 0,4mg I.V., repetată la nevoie la intervale de 2-3 minute, este necesară asistarea ventilatorie. La pacienți dependenți de morfinomimetice, injectarea unei doze mai mari poate determina un sindrom de sevraj. La acești pacienți, naloxona trebuie injectată în doze progresive. **PĂSTRARE:** A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe ambalaj. A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original. A nu se lăsa la îndemâna copiilor. **AMBALAJ:** Cutie cu un flacon din polipropilenă cu 56 comprimate cu eliberare prelungită. **PRODUCĂTOR:** Bard Pharmaceuticals Ltd. Marea Britanie. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Mundipharma Medical Company. Mundipharma House. 14 Par la Ville. Hamilton. HM.IX. Bermuda. **DATA ULTIMEI VERIFICĂRI A TEXTULUI:** Aprilie, 2004. *Acest produs se eliberează pe bază de prescripție medicală care se reține la farmacie (cod P-RF).* Înainte de a prescrie DHC Continus® vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere puse la dispoziție de reprezentanță. ®: DHC Continus este marcă comercială înregistrată.

Mundipharma, partenerul dumneavoastră în tratamentul durerii

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII EXOGENI

Ostin C. Mungiu

FARMACOCINETICA OPIOIZILOR

Progresele realizate în domeniul opioizilor au fost orientate fie spre sinteza de noi derivaţi având calităţi farmacodinamice superioare, fie spre perfecţionarea performanţelor farmacocinetice, în scopul obţinerii unei biodisponibilităţi optime.

În materialul care urmează, am considerat util să parcurgem, în mod voit sintetic, câteva date de farmacocinetică clasică şi modernă a opioizilor.

Absorbţia

Marea majoritate a opiaceelor sunt bine absorbite după administrare parenterală (sc şi im) internă şi externă (în special la nivelul mucoasei nazale). Opioidele cu un grad mai mare de lipofilie sunt bine absorbite la nivelul mucoasei bucale (Weinberg, 1988) sau transdermic (Portenoy, 1993). Frecventă este şi administrarea intrarectală, în special pentru vârstele extreme, iar unele opiacee se pot administra direct epidural şi intratecal (Goodman, Gilman, 1996).

La majoritatea opioidelor, deşi absorbţia de la nivelul tractului gastro intestinal este foarte bună şi rapidă, biodisponibilitatea acestor produşi este redusă, datorită unui foarte semnificativ „efect al primului pasaj". De exemplu, în cazul morfinei, biodisponibilitatea preparatelor orale este de numai 25%, motiv pentru care dozele necesare obţinerii efectului terapeutic sunt proporţional mai mari în administrarea orală decât în cea parenterală. Aceasta se datorează existenţei în molecula morfinei şi a preparatelor similare a unei grupări libere hidroxil, metabolizată hepatic prin glicuronoconjugare (Katzung, 1998). Deoarece enzima responsabilă de producerea acestei reacţii prezintă semnificative variaţii interindividuale, şi dozele eficiente de morfină variază în limite foarte largi (16 364 ng/ml) (Newmann, 1982). O serie de produşi, precum codeina, oxicodona, levorphanolul şi metadona, a căror glicuronoconjugare este diminuată datorită existenţei unei grupări metil, au o biodisponibilitate superioară în adminstrare per os (50-60%). Un important „efect al primului pasaj" este întâlnit şi în cazul opiaceelor cu acţiune mixtă: agonişti antagonişti şi agonişti parţiali. S-a demonstrat că mai puţin de 20% din doza administrată per os intră în circulaţie.

Eforturile depuse în direcţia abordării unor alte căi de administrare, mai eficiente, nu au rămas fără rezultate.

O atenţie deosebită se acordă actualmente administrării opioizilor, sub diferite forme, pe cale externă. Relativ recent, au fost introduse în practică sistemele transdermice (Portenoy, 1993). În ciuda avantajelor certe oferite de acestea (comoditate în administrare, posibilitatea administrării şi la pacienţii aflaţi în stare de inconştienţă), au existat situaţii în care absorbţia, neputând fi riguros controlată, a crescut în mod neaşteptat, având ca rezultat o intoxicaţie acută severă. Ca urmare, s a încercat realizarea unor dispozitive de eliberare controlată transdermică a opiaceelor (fentanyl), folosind adezivi sensibili la presiune, evitându se în acest fel accidentele (Roy, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Opioidele sunt bine absorbite la nivelul mucoasei bucale, având o biodisponibilitate de 40-50% (Bell, 1985). Cel mai folosit opioid administrat sublingual este buprenorfina, a cărei biodisponibilitate în administrare sublinguală este de 50%, faţă de 15% în administrare po (Bullingham, 1982). De asemenea, dintre opioidele puternic agoniste, metadona se absoarbe bine la nivelul mucoasei bucale (Weinberg, 1988). De interes recent este şi administrarea fentanylului la nivelul mucoasei bucale, condiţionat sub formă de stick uri denumite „oralet" (Stanley, 1992). Debutul acţiunii este rapid (5-15 minute, faţă de 30-60 minute după administrare po). Farmacocinetic, fentanyl citratul transmucos oral (OTFC) se comportă similar injectării im sau iv a fentanylului. Este foarte eficient ca premedicaţie anestezică, având minime efecte adverse (Macaluso, 1996). Într un studiu comparativ, nivelele plasmatice au fost de două ori mai mari decât cele realizate prin administrare po a preparatului, şi au fost atinse cu 86 de minute mai devreme. Biodisponibilitatea OTFC a fost de 52% faţă de 32% pentru fentanylul po (Streisand, 1991).

Morfina ca atare nu se pretează foarte bine absorbţiei transmucoase, datorită unui grad redus de liposolubilitate. Cu toate acestea, s au descris cazuri excepţionale de intoxicaţie acută cu morfină, în urma retenţiei timp îndelungat la nivelul cavităţii orale a tabletelor adminstrate po la pacienţi suferind de cancer laringian, cu disfagie severă (Tassinari, 1995).

Deoarece căile clasice de administrare a opioidelor sunt incomode şi uneori riscante, au fost testate alte posibilităţi de administrare a morfinei la pacienţii neoplazici. S-au realizat forme de condiţionare pentru administrare lentă intrarectală a morfinei (Bruera, 1995) şi, respectiv, a metadonei (Ripamonti, 1995). Morfina se absoarbe bine la nivelul mucoasei rectale, având o biodisponibilitate de 53+18% (Johnson, 1988). O creştere de cca patru ori a biodisponibilităţii opioidului s-a realizat prin condiţionarea morfinei sub formă de supozitoare conţinând alfa ciclodextrin şi/sau xanthran (Kondo, 1996). Compararea căilor de administrare orală şi, respectiv, rectală, folosind tablete de morfină cu eliberare lentă (MST morfină) nu a demonstrat existenţa vreunei diferenţe între cele două căi, relativ la absorbţie (Kaiko, 1989).

Foarte eficientă pare a fi administrarea pe cale transnazală. Astfel, butorphanolul, un opioid sintetic agonist antagonist, cu acţiune analgetică în administrare parenterală, este folosit actualmente în administrare transnazală, în tratamentul de scurtă durată al durerii moderate spre severă (migrene, afecţiuni musculo scheletale sau dureri postoperatorii). Debutul acţiunii şi biodisponibilitatea sistemică sunt identice cu cele cunoscute în administrarea parenterală (Gillis, 1995). Un avantaj incontestabil al tratamentului cu butorphanol transnazal este şi faptul că nu necesită ajustarea dozelor la pacienţii cu leziuni renale moderate. Numai dacă valorile clearance ului de creatinină scade sub 30ml/minut, este necesară o administrare a butorphanolului la intervale de timp mai mari (Shyn, 1996). Nu acelaşi lucru este valabil pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică, la care spaţierea dozelor este obligatorie, indiferent de gradul afectării hepatice (Vachharajani, 1996).

Farmacocinetica celor mai comune opiacee, ca morfina şi hidromorfona, este similară în administrarea parenterală (iv, im, sc).

Administrarea im pe o durată lungă a opioidelor este foarte rar folosită, datorită durerii determinate de injectarea repetată, în special la caşectici. Excepţie fac situaţiile când pacientul este în colaps vascular şi o altă cale de administrare a medicamentului este inabordabilă (Cynthia, 1996).

Calea iv este folosită în timpul crizelor dureroase. În terapia de lungă durată această cale este mai puţin apelată, excepţie făcând doar situaţiile în care este necesară administrarea mai multor droguri, printre care şi opiaceul, pe acelaşi cateter intravenos.

Administrarea sc se face fie intermitent, la intervale de cîte 8 ore, fie continuu, printr un cateter plasat în regiunea subclaviculară, toracică anterioară sau abdominală. Mai recent s a propus folosirea,

Scanned with OKEN Scanner

în cazul pacienţilor care doresc şi sunt capabili să aibă un control mai mare asupra modului de autoadministrare a medicamentului, metoda analgeziei controlate de pacienţi (PCA), care poate fi utilizată cu ajutorul unor pompe computerizate. Această metodă este folosită atât pentru administrările în bolus, cât şi în infuzie continuă. Pacientul îşi adaptează singur dispozitivul, în momentul în care simte durerea. Doza este prestabilită de către medic, la fel şi intervalul minim dintre doze şi numărul maxim posibil de doze într un anumit interval, anulând astfel posibilitatea apariţiei supradozării. PCA este folosită cu succes în tratamentul durerilor postoperatorii. Un studiu comparativ între infuzia continuă sc de hidromorfonă şi PCA a demonstrat echivalenţa celor două metode (Bruera, 1988).

Opioidele cu acţiune de scurtă durată sunt preferate celor cu administrare de lungă durată, ca levorphanolul şi metadona, datorită riscului de acumulare a acestora. Creşterea liposolubilităţii preparatelor determină o mai bună absorbţie după administrare sc. Aşa de pildă, buprenorfina este mai eficientă în administrare sc decât în administrare iv (Gralow, 1995).

Efectele adverse ale opioizilor administraţi pe cale sc sunt similare celor survenite în urma administrării pe alte căi: greţuri, vărsături, constipaţie, dezvoltarea toleranţei după câteva zile de tratament etc.

Dezavantajul căii sc este faptul că e invazivă, predispunând la infecţii la locul injectării, cel mai frecvent.

Meperidina şi congenerii săi, printre care şi fentanylul, se absorb prin toate căile cunoscute, având o biodisponibilitate orală crescută (50%). Fentanylul, agonist sintetic din clasa fenilpiperidinelor, este de 80 de ori mai potent decât morfina, având un efect deprimant respirator de mai scurtă durată comparativ cu al meperidinei.

De asemenea, fentanylul şi congenerii săi (alfentanil hidroclorid, sufentanil citrat) sunt folosiţi în mod obişnuit în anestezia generală inhalatorie sau iv, dar şi în administrarea epidurală, intratecală şi analgezia postoperatorie (Hansdottir, 1996).

Fentanylul administrat intratecal este rapid absorbit, calea de absorbţie neinfluenţând semnificativ parametrii farmacocinetici.

Administrarea pe cale spinală (epidurală şi intratecală) a opioizilor ocupă un loc important în cadrul terapiei durerii neoplazice, fiind indicată cu predilecţie la pacienţii ce necesită doze mari de medicament, sau la care apar efecte secundare sistemice intolerabile (vărsături în cantitate mare, somnolenţă marcată). De asemenea, se apelează la această cale în tratamentul neuropatiilor, când se administrează intraspinal un amestec de opioid şi anestezic local. Cu toate beneficiile aduse, acest tratament trebuie foarte atent condus, deoarece implică riscuri majore şi este şi foarte scump. Catetere epidurale temporare sunt utilizate pentru testarea eficacităţii produsului sau în utilizare de scurtă durată la pacienţi agonici (Patt, 1989).

O altă posibilă cale de administrare a opiaceelor, mai puţin frecventă şi încă insuficient testată, este calea inhalatorie. Se apelează mai frecvent la aceasta în vederea controlului dispneei şi tusei, şi mai puţin pentru producerea analgeziei. Biodisponibilitatea morfinei nebulizate este cuprinsă între 9 şi 35% (Chrubasik, 1988). Administrată inhalator la pacienţi cu CPC, morfina a determinat creşterea capacităţii la efort a acestora (Young, 1989).

Încă nu se cunosc suficient efectele nedorite ale administrării opiaceelor pe această cale. S au evidenţiat un număr de cazuri de bronhospasm secundar inhalării de morfină, dar acest efect a fost atribuit impurităţilor inhalate odată cu opiaceul (Oliver, 1986). Pe de altă parte, deşi nu s a semnalat prezenţa de leziuni pulmonare patente consecutiv administrării inhalatorii de fentanyl, la 24 de ore de la administrare a fost totuşi evidenţiat un răspuns inflamator moderat şi tranzitoriu (Goodman, Gilman, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Distribuţia

În general, opioizii circulă complexaţi cu proteinele plasmatice. De exemplu, morfina în concentraţii terapeutice este legată de proteine în proporţie de 33%. Morfina liberă nu persistă ca atare în ţesuturi, în 24 de ore de la ultima doză concentraţiile plasmatice fiind mult scăzute. Metadona are o afinitate mai mare pentru proteinele plasmatice, fiind cuplată cu acestea în proporţie de 90%.

Complexele opioid proteină părăsesc rapid circulaţia sistemică, pentru a se distribui predominant la nivel pulmonar, hepatic, splenic şi renal, adică în organele parenchimatoase. Deşi concentraţiile la nivel musculo scheletal sunt reduse, acest ţesut reprezintă principalul rezervor pentru medicament, datorită masei sale mari (K 93).

Consecutiv administrării în doze mari a unor opiacee mai lipofile, cum ar fi fentanylul, de exemplu, se remarcă o acumulare importantă ca depozit la nivelul ţesutului adipos.

De o importanţă clinică deosebită este faptul că, după stoparea administrării de metadonă, concentraţiile plasmatice atinse iniţial sunt menţinute pe o durată mai mare de timp datorită eliberării lente şi susţinute de opioid din situsurile de legare extravasculare (Kreek, 1979). Aceasta ar explica prezenţa unui sindrom de abstinenţă benign la metadonă.

Deşi locul primar de acţiune a opiaceelor este SNC, cantităţi reduse de drog traversează BHE. Dintre opiacee, concentraţiile cele mai mari la nivel nervos central sunt realizate de către cele cu liposolubilitate crescută, cum ar fi: codeina, heroina sau metadona, care realizează concentraţii maxime în SNC (la 1-2 ore după administrarea sc sau im), în timp ce morfina traversează BHE într o proporţie mai redusă, datorită probabil structurii sale amfoterice. Cantităţi mici de morfină introduse epidural sau direct în canalul medular induc o analgezie profundă, cu durata între 12 şi 24 de ore. Metoda nu este lipsită însă de riscul depresiei respiratorii, ce se poate instala mai târziu.

Metabolizarea

În marea lor majoritate, opioidele sunt convertite în metaboliţi polari, ulterior excretaţi renal, împreună cu mici cantităţi de opiaceu nemodificat.

Compuşii cu grupări hidroxil libere, precum morfina şi levorphanolul, suferă rapid un proces de glucuronoconjugare hepatică.

6 glucuronid morfina (6GM), metabolitul major activ al morfinei, are acţiuni farmacologice similare cu cele ale morfinei. Administrat sistemic, este de două ori mai potent comparativ cu morfina, atât în modelul animal, cât şi în cel uman (Osborne, 1988). Diferenţele devin mai evidente în momentul traversării BHE, pe care metabolitul activ o traversează mai greu. Astfel, s-a demonstrat că, în administrare directă intracerebroventricular sau intratecal la şoareci sau şobolani, 6GM este de 100 de ori mai eficient decât morfina (Paul, 1989), ceea ce demonstrează că 6GM traversează mai greu BHE.

Considerată iniţial un metabolit inactiv al morfinei, s-a demonstrat că 6GM intervine în manifestarea efectului analgezic al opioidului (Portenoy, 1991, Osborne, 1988). Astfel, în administrare po, nivelele sanguine de 6GM le depăşesc pe cele realizate de morfină. Graţie potenţei sale superioare, precum şi concentraţiilor ridicate, 6GM poate fi considerată parţial responsabilă pentru efectul analgezic al morfinei la pacienţii care au primit cronic morfină per os. 6GM este excretată urinar. În insuficienţa renală, cantităţile de 6GM se pot acumula, explicând astfel eficienţa şi durata mai mare de acţiune a morfinei la pacienţi cu funcţia renală compromisă.

La adulţii tineri, T1/2 al morfinei este de 2-3 ore; cel al metabolitului activ este ceva mai mare. Levorphanolul se metabolizează mai greu (T1/2=12 16 ore), de aceea administrarea sa repetată la intervale scurte de timp conduce la acumularea medicamentului în plasmă (Foley, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Opiaceele cu grupări esterice (meperidina, heroina) sunt rapid hidrolizate de către esterazele tisulare. Astfel, heroina este hidrolizată iniţial la stadiul de 6 monoacetilmorfină (6 MAM), apoi la morfină, care va fi conjugată cu acidul glucuronic. Atât heroina ca atare, cât şi metabolitul său, 6 MAM, sunt mai liposolubile comparativ cu morfina, motiv pentru care traversează mai uşor BHE. S a demonstrat că 6 MAM şi morfina sunt responsabile pentru efectele farmacologice ale heroinei (Goodman, Gilman, 1996).

O altă cale de metabolizare a opioizilor, minoră de această dată, este N demetilarea hepatică. În prezenţa leziunilor hepatice sau renale, concentraţiile plasmatice terapeutice pot fi atinse cu doze mai mici decât cele obişnuite (K 93).

Codeina suferă un proces de metabolizare hepatică, atât prin glucuronoconjugare (majoritatea), cât şi prin N demetilare (10%), cu formare de morfină liberă, ce suferă ulterior procesul de conjugare.

Efectul analgetic al codeinei este legat de procesul de demetilare la morfină, catalizat de spartein oxidază (CYP2D6) localizată hepatic şi, posibil, şi în SNC. Chinidina, un puternic inhibitor de CYP2D6, traversează BHE în cantităţi reduse, dar pretratarea bolnavului cu chinidină va conduce la o marcată diminuare a concentraţiei morfinei în LCR, după administrarea codeinei. Cu toate acestea, e cert că demetilarea codeinei în SNC nu este în totalitate blocată de chinidină (Sindrup, 1996).

Codeina are însă o afinitate redusă pentru receptorii opioizi; efectul său analgetic se datorează morfinei, liberă şi conjugată, rezultată din procesul de metabolizare. Efectul său antitusiv implică însă receptori distincţi care leagă exclusiv codeina. T1/2 al codeinei = 2-4 ore (Goodman, Gilman, 1996).

Excreţia

Majoritatea metaboliţilor opioizi sunt excretaţi renal. În cantităţi reduse, drogul este eliminat renal, nemodificat.

Derivaţii glucuronoconjugaţi intră în proporţie redusă în circuitul entero hepatic, ceea ce explică probabil existenţa acestor metaboliţi în cantităţi mici în fecale şi urină, pe parcursul câtorva zile după administrarea ultimei doze.

Codeina este excretată urinar, în mare parte sub formă de metaboliţi inactivi, iar heroina este eliminată din organism tot urinar, sub formă de morfină liberă şi conjugată.

S-a demonstrat că, în urma acidifierii urinii, cantitatea de metadonă excretată renal creşte (Goodman, Gilman, 1996).

O serie de studii recente au demonstrat încorporarea opioidelor şi metaboliţilor lor în firul de păr, într o relaţie direct proporţională cu volumul de pigment (melanină) existent în acesta. Rezultatele acestor cercetări sunt utile în probarea medico legală a intoxicaţiei acute şi cronice cu opiacee.

Particularităţi farmacocinetice legate de vârstă şi stări patologice

Există un număr important de factori care afectează sensibilitatea la opioide. În cele ce urmează, ne vom ocupa de vârstă şi de o serie de boli cronice.

Vârsta influenţează categoric farmacocinetica medicamentelor în general, implicit şi pe cea a opioidelor. Nou născuţii au barierele naturale încă imature şi procesele enzimatice deficitare, ceea ce explică de ce valorile timpilor de înjumătăţire, ale volumelor de distribuţie, clearance urilor etc. le ating pe cele ale adulţilor, la vârsta de 6 luni. De asemenea, BHE nu este funcţională, ceea ce permite atingerea rapidă a unor concentraţii toxice la nivel nervos central.

Pe de altă parte, analgezicele opioide traversează BHP, inducând o depresie respiratorie importantă la nou născut, cu toate că drogul nu a indus nici o modificare semnificativă în organismul matern.

Scanned with OKEN Scanner

Nalbuphinul, un agonist antagonist frecvent utilizat în analgezia obstetricală, produce efecte adverse perinatale importante. Apare justificată aşadar administrarea im de naloxone pentru a preveni instalarea depresiei cardiorespiratorii fetale (Nicolle, 1996). S a demonstrat că pentazocina traversează BHP la un nivel mai redus.

La vârstnici se recomandă de principiu reducerea dozelor, cerinţă impusă de declinul general al funcţiilor organismului la bătrâni (renală, hepatică, respiratorie).

Toate analgezicele opioide sunt metabolizate hepatic, motiv pentru care necesită o administrare cu precauţie la persoane cu insuficienţă hepatică, deoarece, datorită leziunilor hepatice, consecutiv administrării orale, poate creşte biodisponibilitatea şi pot apărea efecte adverse (Suwe, 1981).

Afecţiunile renale pot altera semnificativ farmacocinetica morfinei, codeinei, dihidrocodeinei, meperidinei, propoxifenului.

Metabolitul activ atât al morfinei, cât şi al codeinei, 6GM, se poate acumula în cursul unui tratament de durată la pacienţi cu funcţia renală compromisă. De asemenea, când meperidina este administrată unor asemenea pacienţi, acumularea de normeperidină (metabolit activ) poate induce tremurături şi convulsii (Kaiko, 1983).

Propoxifenul se metabolizează la norpropoxifen, a cărui acumulare prin administrare repetată de opioid determină instalarea unei cardiomiopatii toxice care nu răspunde favorabil la naloxone (Chan, 1987).

O atenţie deosebită necesită prescrierea opiaceelor de tipul morfinei la pacienţi cu funcţie respiratorie compromisă (bronşitici cronici, emfizematoşi, cifoscoliotici, mari obezi). La aceştia, efectele deprimante respiratorii ale opioizilor pot fi dezastruoase, datorită pierderii sensibilităţii la efectul stimulator bulbar al CO_2.

Traumatismele acute sunt însoţite de modificări ale perfuziei hepatice şi ale concentraţiei proteinelor de fază acută. Explicaţia clearance ului scăzut şi a timpului de înjumătăţire crescut constă într o legare mai mare de proteinele plasmatice, scăderea fluxului sanguin hepatic, precum şi reducerea funcţiei hepato celulare. Clearance ul diminuat în aceste condiţii poate induce acumularea drogului, cu fenomene toxice (Christie, 1995).

Un număr de studii a urmărit modificarea parametrilor farmacocinetici ai opioidelor în cursul infecţiei postoperatorii (E. coli) şi au demonstrat că endotoxina eliberată antagonizează efectul deprimant respirator al alfentanilului, crescând volumul de distribuţie şi clearance ul anesteziculuí (Bjorkmann, 1996).

Evident că eforturile depuse de către cercetătorii din industria farmaceutică vor evidenţia noi direcţii pentru abordarea în condiţii cât mai favorabile pentru pacient a analgeziei cu opioizi.

Până atunci, cunoaşterea avantajelor oferite de către progresele realizate în domeniul farmacocineticii considerăm că este o datorie a oricărui medic practician.

Principiile utilizării de analgezice opioide în tratarea durerii

1. Individualizarea dozei şi a căii de administrare, precum şi a schemei de terapie.
2. Administrarea analgeticelor la intervale fixe de timp, dacă durerea este prezentă în cea mai mare parte a zilei.
3. Familiarizarea cu dozele terapeutice şi modul de administrare a câtorva opiode cu acţiune puternică.
4. Administrarea de doze adecvate, la nou-născuţi şi copii mari.
5. Urmărirea atentă a pacientului, în special la iniţierea sau schimbarea regimului de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

6. La schimbarea opioidului sau în cazul abordării unei noi căi de administrare, se recomandă folosirea de tabele echianalgezice pentru estimarea dozei necesare. Ulterior, funcţie de răspunsul pacientului, se poate modifica doza estimată.
7. Recunoaşterea şi tratarea efectelor adverse.
8. Cunoaşterea efectelor nocive potenţiale ale Meperidinei şi cele ale agonişti – antagoniştilor, în special ale Pentazocinei.
9. Nu se va utiliza *placebo*, pentru evaluarea naturii senzaţiei dureroase.
10. Urmărirea instalării toleranţei şi tratamentul adecvat al acesteia.
11. Cunoaşterea instalării dependenţei fizice şi prevenirea sindromului de abstinenţă.
12. Urmărirea permanentă a statusului psihologic al pacientului (după Max *şi colab.*).

TOLERANŢA ŞI DEPENDENŢA LA OPIOIZI – IMPLICAŢII FARMACOLOGICE

Toleranţa

Toleranţa constă în necesitatea administrării unor doze progresiv mai mari pentru a obţine efectul iniţial. Clinic se recunoaşte prin micşorarea duratei analgezici, bolnavii solicitând medicamentul la intervale mai scurte. De regulă, toleranţa la opioizi este încrucişată, dar poate fi incompletă, probabil datorită interacţiunii diferite cu receptorii opioizi. Aceasta permite schimbarea medicamentului atunci când doza necesară pentru analgezic depăşeşte limitele de siguranţă admise, în general, toleranţa apare cu atât mai repede şi este cu atât mai semnificativă cu cât se administrează doze mai mari la intervale mai scurte, dar fenomenul este iniţiat încă de la prima doză.

Toleranţa la opioizi este un proces farmacodinamic ce implică o hipersensibilitate a membranelor neuronale la mediatorii excitatori, ceea ce duce la necesitatea administrării unor doze mai mari de medicament care să inhibe eliberarea acestor mediatori. Se presupune de asemenea că apar modificări în structura, numărul şi afinitatea receptorilor opioizi, asociate cu modificări adaptative ale canalelor de Ca voltaj-dependente şi în calea AMPc, cu un deficit de opioizi endogeni. Desensibilizarea receptorilor este caracterizată de pierderea abilităţii opioidului agonist de a inhiba activitatea adenilatciclazei şi de fenomenul de reglare descendentă *(down-regulation)*.

Dependenţa

Dependenţa la opioizi se manifestă în primul rând la persoanele sănătoase şi mult mai puţin semnificativ la cele bolnave.

Dependenţa psihică apare datorită efectului euforizant, antianxios al opioizilor şi este relativ frecventă când opioizii nu sunt folosiţi în scop terapeutic.

Dependenţa fizică se dezvoltă în paralel cu toleranţa şi apare relativ independent de dependenţa psihică. La întreruperea administrării de opioizi, persoanele cu dependenţă manifestă un sindrom de abstinenţă (sevraj) cu simptome caracteristice. Administrarea cronică de morfină inhibă secreţia de adrenalină în locus coeruleus, şi astfel sindromul de abstinenţă la opioizi este determinat de creşterea bruscă a secreţiei adrenergice la acest nivel prin dispariţia inhibiţiei opioide.

Clinic, sindromul de abstinenţă („furtuna vegetativă") debutează prin anxietate, hipersecreţie nazală şi lacrimală, midriază, apoi bolnavul devine agitat, apar dureri musculare, tahicardie, hipertensiune arterială, crampe abdominale, vomă, diaree, frisoane cu piloerecţie, sudoraţie excesivă.

Scanned with OKEN Scanner

După această fază acută ce durează în medie 7-10 zile urmează sindromul de abstinenţă prelungit care persistă până la 6 luni, perioadă în care pacientul resimte la fel de intens nevoia de opioizi şi poate relua consumul acestora chiar dacă este sub tratament. Simptomele sunt atribuite hiperactivităţii noradrenergice din locus coeruleus asupra căruia nu mai acţionează inhibitor opioizii exogeni şi endogeni. Tulburările de comportament se explică prin creşterea adenilatciclazei şi a proteinkinazei A în anumite zone ale SNC (locus coeruleus, nucleul accumbens).

Gradul de dependentă este în funcţie de tipul de opioid, frecvenţa administrării şi cantitatea administrată. Intensitatea sindromului de abstinenţă este mai mare în cazul opioizilor cu durată scurtă de acţiune (heroina, morfina), spre deosebire de opioizii cu durată lungă de acţiune (metadona, buprenorfina), care dau un sindrom de abstinenţă mai blând, dar cu durată mai mare.

Tratamentul adicţiei

Tratamentul dependenţei de opiacee se face în prezent în **două etape,** detoxifierea şi terapia de întreţinere. Studii recente evidenţiază rolul terapiei de întreţinere asociată detoxifierii pentru creşterea eficacităţii tratamentului, în special la dependenţii de heroină.

I. Detoxifierea

Se realizează utilizând:

A. Substanţe opioide

1. agonişti cu sindrom de sevraj mai scăzut (sindromul de sevraj este mai uşor şi cu durată de acţiune mai lungă): metadona.
2. antagonişti sau agonişti parţiali/agonişti-antagonişti, administraţi în doze mici, în scopul refacerii sensibilităţii faţă de opioizii endogeni: naloxon, nalmefen.

B. Substanţe nonopioide

1. a_2 stimulante: clonidina.
2. β_2-blocante centrale (inhibă secreţia centrală de noradrenalină), cu scopul ameliorării sindromului de sevraj.

A. 2. Antagonişti

Există posibilitatea detoxifierii rapide prin administrare de antagonişti, în acest caz scăzând durata sindromului de abstinenţă la opiacee (nu se ştie mecanismul care determină această scădere). Simptomele precipitate de antagonişti sunt similare şi se instalează mai rapid decât în cazul întreruperii bruşte a administrării.

Naloxon este un antagonist opioid care determină scăderea analgeziei produse de opioid, iar la narcomani, apariţia rapidă a sindromului de abstinenţă. Doze de 0,1-0,2 mg administrate intramuscular determină un sindrom de abstinenţă cu durata de 30-60 de minute. S-a observat că la consumatorii cronici de morfină e necesară o cantitate mai mică de antagonist (0,2 mg) pentru apariţia sindromului de abstinenţă decât la persoanele cărora li s-a administrat o singură doză de morfină (10 mg naloxon necesar). La pacienţii dependenţi de metadona, asocierea buprenorphină – naloxon a dus la atenuarea efectului antagonist al naloxon.

Nalmefen este tot un antagonist opioid utilizat cu prudenţă datorită cardiotoxicităţii crescute.

B.1. Stimulante

Clonidina, agonist α2 adrenergic, acţionează prin autoreceptorii din locus coeruleus pentru a suprima hiperactivitatea adrenergică ce determină apariţia sindromului de abstinenţă. Este eficace la suprimarea efectelor vegetative (transpiraţii, diaree, dureri intestinale, greaţă) şi mai puţin importantă la suprimarea insomniei, a durerilor musculare. Administrând concomitent un antagonist

Scanned with OKEN Scanner

opioid şi clonidină, în patru zile se trece de la dependenţa de opioid la tratament de întreţinere cu antagonist.

II. Terapia de întreţinere

În tratamentul de lungă durată al dependenţei la opioizi se utilizează:

1. agonisii: metadona, levometadil acetat, propoxifen
2. agonisiti – antagonisti: butorfanol, buprenorfina, nalbufina, pentazocina
3. antagonisti pe receptorii opioizi: naltrexon.

II.1. Agonişti

II. 1. A. Metadona

Cel mai vechi agonist şi medicament utilizat în prezent în terapia dependenţei de morfină şi derivaţi este metadona, în doze iniţiale de 15-40 mg/zi, apoi 20-120 mg/zi. Se administrează intramuscular sau per os, sub monitorizare atentă, deoarece poate determina adicţie.

În SUA, aproximativ 90.000 de pacienţi sunt implicaţi în tratamentul de menţinere cu metadona. Experimental s-a observat că metadona scade autoadministrarea de opioizi în funcţie de doză, doza optimă fiind între 60 şi 100 mg/zi administrată oral, zilnic, datorită acţiunii de numai 24 de ore. Există abţineri şi chiar contraindicaţii legate de tratamentul cu metadona, deoarece acest agonist menţine dependenţa fizică la opioizi. Sindromul de abstinenţă apărut după întreruperea administrării de metadona are intensitate mai mică, dar durată mai lungă decât cel apărut după oprirea consumului de morfină sau heroină. Acest lucru se explică prin efectul de cumulare: menţinerea concentraţiilor iniţiale mai mult timp datorită eliberării lente şi susţinute de metadona din situsurile de legare extravasculare, sindromul de abstinenţă apărând la 36-72 de ore după oprirea terapiei, având durata de aproximativ 2 săptămâni şi o simptomatologie mai blândă comparativ cu sindromul de abstinenţă la morfină şi derivaţi.

Tratamentul trebuie iniţiat cu doze minime eficace pentru a evita instalarea prea rapidă a toleranţei – doza analgetică necesară de metadona este de 10 mg zilnic, iar sindromul de abstinenţă apare la doze de 2 mg/70 kg zilnic. Totuşi eficacitatea metadonei în tratamentul dependenţei la opioizi nu poate fi contestată şi nici un alt medicament utilizat nu s-a demonstrat a fi mai eficient. Alternativele farmacoterapice se dezvoltă nu datorită ineficienţei metadonei, ci datorită faptului că nu există în toate ţările, nu este la fel de eficace la toţi pacienţii şi nu este indicată tuturor dependenţilor de opioizi.

II.1.B. Levometadil acetat (levo-alfa-acetil-metadol, LAAM)

LAAM este un agonist sintetic pe receptorii μ opioizi, asemănător structural metadonei. Are durata de acţiune lungă şi din acest motiv poate fi administrat numai de trei ori pe săptămână, iar eficacitatea este similară cu cea a metadonei. Acţiunea terapeutică este explicată prin mecanismul de toleranţă şi substituţie la opioizi.

LAAM determină efecte opioide β agoniste, inclusiv analgezic, depresie respiratorie, mioză, euforie, iar la persoanele dependente de opioizi determină suprimarea sindromului de abstinenţă la opioizi. Poate produce sau susţine dependenţa fizică la opioizi, întreruperea administrării fiind urmată de apariţia sindromul de abstinenţă. După administrarea unor doze echivalente de întreţinere, sindromul de abstinenţă după LAAM şi metadona au intensitate şi durată asemănătoare, deşi cel apărut după LAAM se instalează mai lent.

Caracteristicile LAAM care 1-au indicat pentru tratamentul dependenţei la opioizi sunt disponibilitatea administrării orale, iniţierea lentă şi durata lungă a acţiunii, precum şi posibilitate

Scanned with OKEN Scanner

relativ redusă de a determina dependenţă. LAAM este metabolizat la doi compuşi, nor-LAAM şi di-nor-LAAM, ambii cu acţiune mai puternică decât LAAM în sine dar cu timp de înjumătăţire mai lung.

După administrarea orală efectele LAAM apar după aproximativ 90 de minute, cu efect maxim la 4 ore, în timp ce administrarea parenterală determină apariţia efectelor după 4-6 ore şi efect maxim după 12-16 ore. Aceasta se explică prin efectul primului pasaj şi acumularea progresivă de metaboliţi după administrarea parenterală. În administrarea cronică se produce acumularea metaboliţilor şi sunt necesare 2-3 săptămâni după oprirea administrării pentru stabilizarea nivelurilor plasmatice. Această apariţie lentă a efectelor şi acumularea metaboliţilor scade abuzul de LAAM în special în administrarea parenterală. Efectul nedorit al acestei acţiuni tardive este substituţia farmacologică târzie, ceea ce creşte riscul reînceperii utilizării de heroină în această perioadă.

LAAM suprimă sindromul de abstinenţă la opioizi pentru 72 de ore, durata de acţiune permiţând administrarea de numai trei ori pe săptămână. Trebuie evitată administrarea zilnică datorită toxicităţii prin acumularea metaboliţilor.

II.1.C. Propoxifenul

Propoxifenul este un agonisi opioid utilizat în atenuarea sindromului de abstinenţă la opioizi, dar se utilizează cu precauţie datorită posibilităţii de a da dependenţă.

II.2. Agonişti-antagonişti

Principalii agonişti-antagonişti utilizaţi în terapia dependenţei la opioizi sunt butorphanol, buprenorfina, nalbufina şi pentazocina. Activitatea antagonistă a agonist-antagoniştilor determină un sindromul de abstinenţă ce diferă de cel produs de naloxon.

II.2.A. Butorfanolul

Butorfanolul nu a putut înlocui morfina şi suprima sindromul de abstinenţă la persoanele menţinute pe doză mică de morfină (60 mg/zi). S-a efectuat un studiu cu butorfanol administrat transnazal şi intramuscular. În administrarea transnazală instalarea acţiunii este încetinită, activitatea este scăzută (nu apare senzaţia de disforie). La administrarea intramusculară (4 mg) apare senzaţia de disforie.

II.2.B. Buprenorfina

G.E. Bigelow şi K.L. Preston subliniază efectele antagoniste slabe ale buprenorfinei. Pacienţii trataţi cu doze mici de metadona cărora li se administrează buprenorfina sublingual 4 mg şi intramuscular 8 mg nu raportează apariţia unor efecte naloxon-like, deşi există studii care atestă faptul că la doze mai mari de metadona, buprenorfina determină apariţia sindromului de abstinenţă.

Buprenorfina se utilizează în intoxicaţia cronică cu morfină şi heroină. Acţiunea de antagonist pe receptorii opioizi face ca la doze mai mari de 1,2 mg intensitatea depresiei să fie constantă. Administrarea concomitentă cu alte analgezice, AINS permite scăderea dozei de opioid. Instalarea rapidă a toleranţei şi dependenţei determină scăderea treptată a dozelor pentru a evita instalarea sindromului de abstinenţă.

II.2.C. Nalbufina

Nalbufina are activitate antagonistă mult mai puternică comparativ cu activitatea agonistă. În studii efectuate cu pacienţi dependenţi de opioizi antrenaţi în discriminarea a 3 droguri (ser fiziologic, hidromorfon, naloxon), au identificat nalbufina ca fiind naloxon-like. Arvarz şi Pope evidenţiază faptul că predispoziţia spre abuzul de opioizi agonist-antagonişti de tipul nalbufina, heroină este favorizat de utilizarea abuzivă de steroizi androgeni anabolici (în special la atleţi).

II.2.D. Pentazocina

Fentazocina se administrează concomitent cu naloxon pentru a preveni instalarea dependenţei.

II.3. Antagonisti

II.3.A. Naltrexon

Principalul antagonist utilizat în tratamentul de durată al dependenţei la opioizi este naltrexon, utilizat în tratamentul de durată al adicţiei la opiacee, dar numai după dispariţia sindromului de

Scanned with OKEN Scanner

abstinenţă. Nu se administrează la pacienţii la care testul cu naloxon este pozitiv (se începe tratamentul cu naltrexon numai după efectuarea testului cu naloxon, care demonstrează dispariţia sindromului de abstinenţă). Naltrexon se utilizează în dependenţa de metadona, trecerea făcându-se treptat, prin scăderea dozei de metadonă până la scoaterea completă din tratament a acesteia şi înlocuirea cu naltrexon.

III. Noi medicamente

În prezent se urmăreşte dezvoltarea de noi medicamente utilizabile în terapia dependenţei la opioizi pentru individualizarea tratamentului.

Experimental, Maldonaldo şi Ruiz au demonstrat că inhibitorii de enkefalinaze au eficacitate similară metadonei în privinţa reducerii sindromului de abstinenţă realizat experimental cu naloxon la şoareci dependenţi de morfină. Enkefalinele determină în mică măsură hipersensibilizarea la adrenalină în locus coeruleus, ceea ce explică fenomenele de intensitate mică apărute după tratamentul cu inhibitori de enkefalinaze. Astfel de inhibitori sunt RB 101, RB 120, CH 23, PC 18, ST 43, RB 38 A. Capacitate inhibitorie maximă pe endopeptidaza neutră au PC 18, RB 102 şi RB 120, iar pe aminopeptidaza N ST 43, RB 101 şi RB 120; dar chiar la concentraţii mari, care inhibă complet activitatea enkefalinazică, nu apare efectul analgezic maxim indus de morfină.

Simmonet *et al.* (1998) susţin existenţa în măduva spinării a unei **neuropeptide antiopioide** cu acţiune facilitatoare asupra circuitului de transmitere a durerii. Există ipoteza potrivit căreia toleranţa la analgezice apare prin acţiunea neuropeptidei FF eliberate la nivel spinal sub acţiunea glutamatului prin intermediul receptorilor NMDA şi a canalelor de calciu de tip P. Blocarea acestor sisteme facilitatoare prin antagonist! NMDA (ex. ketamina) potenţează analgezia cu opiacee şi împiedică apariţia toleranţei (se sugerează asocierea opioid – blocant sintetic sau natural al sistemului facilitator de transmitere a durerii). Se pare că nu este vorba de o simplă potenţare a acţiunii opioide, ci de faptul că blocarea situsului reglator al glicinei de pe receptorul NMDA are efecte similare dispariţiei toleranţei.

NO sintaza a fost de asemenea implicată în toleranţa la morfină: administrarea de inhibitori ai NO sintazei la animale tolerante la morfină determină dispariţia fenomenului de toleranţă deşi continuă administrarea opioidului.

Antagoniştii NMDA şi **inhibitorii de NO sintaza** au eficienţă în dependenţa la morfină şi agonişti δ (DPDPE), în schimb nu au efect în toleranţa la agoniştii κ. Această revenire din starea de toleranţă la administrarea de antagonişti NMDA şi inhibitori de NO sintetază indică faptul că toleranţa reprezintă o stare de echilibru între activarea unor procese şi inactivarea lor.

O altă posibilitate de tratament al toleranţei la morfină ar fi administrarea de agonişti pe receptorii caerulein sau cholecistokinină – 8 sau de antagonişti în cantitate mare pe receptorii CCKA sau în cantitate mică pe receptorii CCKB, în ambele cazuri apărând scăderea toleranţei la morfină.

Hurie, Goirigolzarri şi Valdizan susţin – într-un studiu publicat în 2000 în revista *British Journal of Pharmacology* – că asocierea unui blocant al canalelor de calciu de tip L (de tipul nimodipine) la administrarea cronică de opioizi ar fi utilă în a evita dezvoltarea toleranţei prin prevenirea decuplării receptorilor ì de pe sistemele efectoare. Autorii au realizat un studiu pe şoareci administrând cronic concomitent sufentanil, agonisi pe receptorii ì opioizi, şi nimodipină, blocant de canale de calciu, şi au observat nu numai lipsa apariţiei toleranţei la opioid, dar şi apariţia hipersensibilizării la efectele analgezice ale opioidului prin schimbarea sistemului efector al adenilatciclazei determinat de activarea receptorului ì, datorită blocării susţinute a canalelor de calciu. Aceasta s-ar explica prin interacţiunea încrucişată între calea adenilatciclazei şi canalele de calciu voltaj-dependente. Pentru

Scanned with OKEN Scanner

a demonstra interacţiunea dintre calea adenilatciclazei şi canalele de calciu voltaj-dependente, au apreciat răspunsul la forskolin al adenilatciclazei. Astfel, în administrarea cronică numai de sufentanil se observă apariţia toleranţei manifestată prin inhibarea acumulării de AMPc indus de forskolin. Dimpotrivă, la administrarea concomitentă de sufentanil şi blocanţi de canale de calciu se păstrează acumularea de AMPc sub influenţa forskolinului.

Importanţa clinică a acestui studiu constă în aceea că oferă posibilitatea scăderii necesarului zilnic de morfină utilizată pentru analgezia din cancer în administrarea asociată cu nimodipine.

CONCLUZII

1. Toleranţa şi dependenţa la opioizi au devenit o preocupare necesară în contextul creşterii utilizării opiaceelor pe piaţa drogurilor din România.
2. Intrucât instalarea toleranţei şi dependenţei implică mecanisme complexe, profilaxia şi tratamentul acestor fenomene se bazează pe asocieri medicamentoase.
3. Nu există până în prezent un tratament 100% eficace.
4. Pe lângă terapiile „clasice" cu metadonă şi naloxon, se profilează utilizarea cu efecte satisfăcătoare a clonidinei, levometadilului, buprenorfinei, a inhibitorilor de enkefalinaze sau colecistokininei, precum şi a coadministrării de inhibitori de canale de calciu.
5. Reactivitatea individuală la opioizi este o realitate şi din acest motiv şi tratamentul trebuie individualizat.
6. Este extrem de important ca, după terminarea tratamentului în clinici de profil, pacientul să fie monitorizat atent, deoarece „foamea de drog" persistă luni de zile şi recăderile sunt frecvente.
7. Nu trebuie evitată o terapie opioidă corectă şi suficientă la bolnavi din cauza temei de adicţie: este un fapt clar demonstrat că adicţia la bolnavi este *nesemnificativă* în comparaţie cu indivizii normali.

A.II.5.Indicaţii de folosire a analgezicelor opioide

A.II.5.a. Agonişti deplini

1. Se păstrează în flacoane etanşe, ferite de razele solare, la temperaturi de 15-30°C. Este contraindicată refrigerarea (cu excepţia supozitoarelor). Soluţiile pentru administrare parenterală pot fi administrate ca atare (im sau sc) (Morfina sulfat, Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Levorphanol) sau în diluţie (Fentanyl, Meperidina, Hidromorfon, Oximorfon). De asemenea, în cazul unei terapii îndelungate, se preferă administrarea pe cale im, deoarece în administrare sc survin reacţii locale (edem, necroză).

2. Administrarea preparatelor opioide trebuie efectuată la intervale regulate de timp, pentru a asigura menţinerea unei concentraţii plasmatice constante. În cazul terapiei în ambulator cu Hidromorfon, se poate apela şi la o administrare „la nevoie".

3. Tratamentul începe cu administrarea de doze minim eficiente. Necesarul de medicament se adaptează ulterior, funcţie de reacţia pacientului. Persistenţa durerii este semnalată de tahicardie, tahipnee, agitaţie, anorexie, facies suferind. Reducerea frecvenţei respiraţiilor sub 12 min., instalarea unei respiraţii superficiale sau apariţia miozei sunt semne de intoxicaţie acută şi impun oprirea tratamentului.

4. Se impune o supraveghere atentă şi permanentă a semnelor vitale la toţi pacienţii ce primesc medicaţie de tip opioid. Înainte de administrare, se impune măsurarea frecvenţei respiratorii. Valori

Scanned with OKEN Scanner

sub 12 respiraţii/min. contraindică administrarea, datorită riscului depresiei respiratorii. De asemenea, pe parcursul administrării se supraveghează ritmul şi amplitudinea respiraţiilor, precum şi aspectul pupilei. Administrarea de Meperidină sau Tramadol poate produce la unii pacienţi scăderi tensionale (în special la hipovolemici) şi tahicardie. Spre deosebire de acestea, Levorphanolul produce scăderea ritmului cardiac, efect potenţat de terapia concomitentă cu beta blocante. Fentanylul şi derivatul de 7 ori mai potent al acestuia, Sufentanilul, determină o rigidizare tronculară importantă, care contribuie la accentuarea efectului deprimant respirator central.

5. În cazul pacienţilor în vârstă sau taraţi, trebuie reduse dozele de opioid. Precauţii crescute în acest sens se impun la administrarea morfinei, Hidromorfonului, Sufentanilului, Levorphanolului şi Oximorfonului, aceşti pacienţi prezentând o susceptibilitate crescută la depresia respiratorie provocată de opioizi.

6. La anumiţi pacienţi (vârstnici, femei), pot fi semnalate reacţii paradoxale, de tipul unei excitaţii corticale, la administrare de morfină sau propoxifen.

7. Deprimarea respiraţiei este cel mai important efect advers al opioizilor. O serie de pacienţi sunt mai susceptibili la apariţia acesteia: vârstnici, taraţi, cei cu boli respiratorii cronice, obezi, cifoscoliotici. Pacientul trebuie supravegheat minim 24 de ore după administrarea terapiei, întrucât, în unele situaţii, depresia respiratorie poate surveni tardiv. Este cazul administrării intratecale sau epidurale a morfinei. De asemenea, după anestezia cu Fentanyl sau Sufentanil, instalarea depresiei se poate produce după dispariţia efectului analgezic (de scurtă durată), necesitând personal calificat şi ventilaţie artificială. Metadona produce la rândul ei o deprimare respiratorie intensă şi de lungă durată, necesitând administrare repetată de Naloxon. Hidromorfonul produce uşoară depresie la doze mici, crescând intensitatea acesteia, proporţional cu creşterea dozelor. Oxicodona este mai avantajoasă din acest punct de vedere, producând depresie doar la doze mari. De asemenea, Tramadolul, utilizat pentru tratarea durerilor moderate, are o acţiune deprimantă respiratorie foarte redusă.

8. Toate opioidele abolesc reflexul de tuse, ceea ce predispune în postoperator la instalarea atelectaziei, cu deosebire la administrare de morfină, meperidină, hidromorfon, levorphanol. De asemenea, administrarea codeinei trebuie să determine scăderea frecvenţei şi intensităţii tusei, nu şi abolirea reflexului. Pentru prevenirea instalării atelectaziei, pacienţii trebuie instruiţi să şi schimbe poziţia periodic, să efectueze respiraţii ample şi, dacă nu este contraindicat, să tuşească pentru antrenarea secreţiilor restante.

9. Pacienţii care primesc opioizi, cu deosebire cei trataţi în ambulator, trebuie avertizaţi asupra apariţiei greţurilor, hipotensiunii arteriale ortostatice (ameţeli, cefalee), eventual iritaţie gastrică, constipaţie, transpiraţii, retenţie urinară. Greaţa şi hTA survin în special în ortostatism, cu atenuare până la dispariţie, în clinostatism. Hipotensiunea ortostatică este foarte intensă după administrare de oximorfon. În special la vârstnici, trebuie supravegheată mobilizarea după administrarea opioizilor

10. Opioizii pot produce mascarea semnelor de hipertensiune intracraniană, impunând precauţii deosebite, mai ales la administrare de morfină.

11. Diureza trebuie monitorizată periodic, iar abdomenul inferior se palpează la intervale regulate, pentru depistarea apariţiei globului vezical. Atenţie deosebită se impune în acest sens la administrare de morfină, tramadol, hidromorfon, levorphanol, sufentanil. De asemenea, la cei cu insuficienţă renală, dozele trebuie riguros adaptate funcţie de gradul insuficienţei.

12. Constipaţia este de asemenea un efect advers comun tuturor preparatelor opiode, ridicând probleme deosebite în special în cazul morfinei, tramadolului, oximorfinei, hidromorfonului, hidrocodonei, levorphanolului, sufentanilului. Pacienţii trebuie instruiţi să şi administreze o dietă bogată în fibre şi lichide.

Scanned with OKEN Scanner

13. Deprimantele SNC, inclusiv alcoolul, trebuie contraindicate în timpul terapiei cu opioide, deoarece se pot suma efectele deprimante respiratorii.

14. Pacienţii vor fi sfătuiţi să evite fumatul sau zonele poluate pe perioada tratamentului cu opiacee.

15. Deoarece opioizii determină un grad de sedare, cu alterarea performanţelor fizice şi mentale, este bine ca pacienţii să evite angajarea în activităţi ce presupun o solicitare crescută (inclusiv condusul maşinii), mai ales pentru următoarele preparate: morfina, codeina, meperidina, metadona, propoxifen, oxicodona, hidromorfon, hidrocodona, levorphanol.

16. Trebuie contraindicată administrarea, fără avizul medicului a oricăror preparate medicamentoase, în special a preparatelor contra răcelii, antitusive, antidiareice, care pot conţine în cantităţi mai mari sau mai mici opioizi. În particular, oxicodona intră în compoziţia unor preparate tipizate analgezice, în combinaţie cu aspirină (Percodan) sau paracetamol (Percocet). În prima situaţie, se impune urmărirea apariţiei hipersensibilităţii la salicilaţi şi controlul periodic al profilului hematologic; în al doilea caz, trebuie monitorizată funcţia hepatică.

17. Analgeticele de tip opioid determină eliberare de histamină şi induc reacţii de tip anafilactoid, cu prurit, rash, urticarie. Reacţia este mai frecventă pentru morfină, codeină, tramadol, sufentanil, dar poate apărea la toate preparatele.

18. Unele preparate (codeina, oxicodona şi hidrocodona) sunt iritante gastrice, ceea ce impune administrarea lor cu lapte sau postprandial.

19. Tramadolul are şi acţiune simpatomimetică, prin inhibarea recaptării de noradrenalină şi serotonină.

20. Oximorfonul conţine grupări sulfit, cu potenţial methemoglobinizant la indivizii susceptibili.

21. Administrarea de opiacee la copii se face cu precauţii deosebite, fiind, în marea lor majoritate, contraindicate la copii sub 6 ani. Fentanylul este însă frecvent utilizat pentru neuroleptanalgezie (sub formă de trochişti), la copii peste 2 ani.

22. Nu trebuie pierdut din vedere potenţialul addictiv al tuturor opioidelor, deşi se pare că tramadolul ar reprezenta o excepţie. Codeina şi propoxifenul determină addicţie doar la doze mari şi după terapie îndelungată. Spre deosebire de acestea, oxicodona, hidrocodona, oximorfonul, levorphanolul, ca şi morfina sunt cunoscute pentru potenţialul înalt addictiv, fiind posibilă instalarea dependenţei chiar de la doze mici. Metadona determină dependenţă destul de repede, dar sindromul de abstinenţă este mai redus ca intensitate, deşi mai îndelungat. De asemenea, efectele sedativ şi euforizant sunt mai reduse, comparativ cu morfina. Aceste caracteristici au motivat alegerea metadonei pentru tratamentul addicţiei la opiacee.

A.II.5.b. Agonişti – antagonişti (agonişti parţiali)

1. Datorită proprietăţilor agoniste, sunt utilizaţi pentru obţinerea analgeziei moderate şi severe, atât în obstetrică (Pentazocina, Butorphanol, Nalbufina), cât şi în anestezia chirurgicală (cele menţionate, la care se mai adaugă şi Buprenorfina). Butorphanolul şi Buprenorfina sunt indicate în scop analgetic şi în calmarea durerilor din cancer, arsuri sau dureri musculo scheletale.

2. Datorită proprietăţilor antagoniste, Buprenorfina se administrează în cazul depresiei respiratorii produse de Fentanyl; de asemenea, este indicată în tratamentul addicţiei la morfină sau heroină.

3. Ca şi agoniştii puri, la administrarea pentru o durată mai mare de timp, se preferă injectarea im, calea sc predispunând la apariţia unor reacţii locale (edem, necroză) (Pentazocina, Nalbufina). Soluţia administrată iv trebuie diluată în prealabil (Pentazocina).

4. Preparatele se conservă în flacoane etanşe, ferite de lumină şi la temperaturi de 15-30° C. Se contraindică refrigerarea.

Scanned with OKEN Scanner

5. Având caracter agonist pe receptorii opioizi, aceste preparate au potenţial addictiv, deşi mai redus, manifest la persoanele cu dependenţă în antecedente (Pentazocina, Butorphanol, Buprenorfina). Nalbufina are, se pare, un potenţial addictiv mai important. Sindromul de abstinenţă la aceste preparate survine la 48 de ore de la întreruperea administrării şi se manifestă prin: greaţă, vărsături, inapetenţă, HTA, crampe musculare, hipertermie, hiperlăcrimare, rinoree, midriază, senzaţie de leşin, piloerecţie, anxietate, nelinişte, căscat.

6. Pot induce instalarea depresiei respiratorii. Datorită caracterului de agonişti parţiali, gradul depresiei respiratorii nu creşte însă proporţional cu creşterea dozelor. Cu toate acestea, este de evitat administrarea acestor preparate (în special, Buprenorphina şi Nalbufina) la pacienţi cu frecvenţa respiratorie sub 12/min. La doze terapeutice mari (1,2 mg pentru Butorphanol, respectiv 30 mg pentru Nalbufina), depresia atinge un platou, rămânând ulterior constantă ca intensitate, indiferent de doză, modificându se doar durata acesteia. Depresia respiratorie la Buprenorfină se instalează foarte rar; dacă survine, este de lungă durată, putând necesita IOT; se instalează lent şi este dificil de evidenţiat (fie datorită tahipneei compensatorii, fie datorită reducerii frecvenţei respiraţiilor ca reacţie la reducerea intensităţii dureroase).

7. Funcţiile vitale ale organismului necesită supraveghere permanentă. De exemplu, în cazul Butorphanolului, dozele terapeutice produc hipertensiune, sistemică, dar şi pulmonară, precum şi creşterea consumului de oxigen al miocardului (creşterea frecvenţei cardiace). Tot la administrare de Butorphanol, apare o inhibare a secreţiei de ADH, cu poliurie. Buprenorfina determină retenţie de urină şi oligurie, impunând palparea periodică a abdomenului inferior pentru depistarea globului vezical.

8. Butorphanol, Buprenorfina, Nalbufina pot elibera histamina, efect manifest clinic prin apariţia de prurit, urticarie, senzaţie de arsură.

9. Nalbufina conţine grupări sulfit, având potenţial methemoglobinizant la persoanele susceptibile.

10. În cazul preparatelor folosite în obţinerea analgeziei obstetricale (Butorphanol, Nalbufina), trebuie tratată eventuala depresie respiratorie a nou născutului.

11. Ca şi la agoniştii puri, se contraindică orice consum de alcool sau alte deprimante SNC. Buprenorfina prezintă o sensibilitate particulară în cazul asocierii cu diazepam.

12. Pacientul trebuie atenţionat asupra potenţialului sedativ al preparatelor şi sfătuit să nu efectueze activităţi ce presupun o concentrare şi o atenţie crescute (conducerea maşinii, de exemplu).

13. Mobilizarea pacienţilor provoacă greţuri, ameţeli, cefalee, fenomene ce se atenuează în clinostatism; de aceea, pacienţii trataţi în ambulator prezintă mai frecvent astfel de simptome.

14. De regulă, se contraindică orice consum de medicamente fără avizul medicului. Asocierea de AINS sau alte opioide la Buprenorfină conduce la scăderea dozelor.

15. Pentazocina şi Nalbufina pot produce alterarea gustului şi tulburări de vedere. Administrarea de Pentazocină provoacă, de asemenea, disforie, efecte psihomimetice, halucinaţii, coşmaruri.

16. Butorphanolul produce cianoza extremităţilor şi diaforeză, ultimul efect fiind menţionat şi la administrarea de Buprenorfină, care, în plus, induce şi uscăciunea mucoaselor şi are efect amnezic. Administrarea de Nalbufină poate duce la perturbarea imaginii corporale.

A.II.5.c. Antagonişti puri

1. Sunt indicaţi în: tratamentul intoxicaţiei acute cu opiacee (depresie respiratorie, comă); terapia de durată a addicţiei la opiacee, dar numai după tratamentul SA; come, mai ales când se suspicionează originea opioidă a acestora; coma alcoolică.

2. Se conservă, de asemenea, în flacoane etanşe, ferite de lumină şi la temperaturi de 15- 30°C. Administrarea se face de regulă iv (în bolus sau piv), cu excepţia Nalmefenului, care în administrare iv produce colaps, motiv pentru care se administrează numai sc.

Scanned with OKEN Scanner

3. Naloxonul are o durată scurtă de acţiune, în multe situaţii, inferioară duratei depresiei determinate de agonişti. Pacientul trebuie ţinut permanent sub observaţie. Se impune repetarea dozelor după 15-30 min. Există pericolul supradozării şi reapariţiei durerii, manifeste prin: greţuri, vărsături, tahicardie, transpiraţii.

4. Spre deosebire de Naloxon, Naltrexonul realizează blocarea de lungă durată a receptorilor. Terapia cu naloxon se instituie numai după ce testul de provocare cu Naloxon este negativ, probele urinare pentru opiacee sunt negative (tratamentul se instituie la 7-10 zile de la întreruperea administrării de opioizi, în absenţa oricărui simptom de SA). Testul de provocare cu Naloxon (iv, sc) este obligatoriu înaintea introducerii terapiei cu Naltrexon. După administrarea unei părţi din doza necesară, pacientul se menţine sub observaţie timp de 20 min., urmărindu se eventuala instalare a SA la opioizi (rinoree, hiperlăcrimare, transpiraţii, căscat, tremor, vărsături, hipertermie, dureri abdominale, musculare şi osteoarticulare). Dacă acesta nu apare, se continuă administrarea restului de Naloxon şi pacientul se mai urmăreşte pentru încă 45 min. Doar dacă nici după această perioadă nu apare nici un simptom dintre cele anterior menţionate, se permite administrarea Naltrexonului. În caz de dubiu, se repetă testarea.

5. În cazul morfinomanilor, administrarea antagonistului declanşează sindromul de abstinenţă, imediat după administrare. Pentru Naloxon, acesta scade după 20-40 min., dispărând complet la 1-5 ore.

6. Semnele vitale (respiraţie, cord) necesită supraveghere. În cazul folosirii Nalmefenului, se impune monitorizare cardiacă permanentă, datorită toxicităţii cardiace crescute a preparatului (HTA, tahicardie, potenţial aritmogen).

7. Naltrexonul şi, în mai mică măsură, Nalmetonul sunt hepatotoxice. În cazul terapiei de lungă durată cu Naltrexon, se impune recoltarea de probe hepatice în avans, apoi lunar în primele 6 luni de tratament şi ulterior, la intervale regulate dar mai mari de timp. De asemenea, pacientul trebuie avertizat asupra posibilităţii apariţiei semnelor de toxicitate hepatică şi instruit pentru a le recunoaşte. Aspectele legate de interacţiunile medicamentoase sunt, de asemenea, importante. În cazul Naltrexonului, în special, se contraindică orice consum de antitusive, antidiareice sau alte preparate analgezice, care pot conţine cantităţi variabile de opioid. Asocierea Nalmefenului cu Flumazenil (antagonist al receptorilor benzodiazepinici) poate scădea pragul convulsivant prin efect de sumaţie.

8. Pentru o terapie de lungă durată, cum este cazul addicţiei la opiacee, se preferă Naltrexonul, care se administrează la 48-72 de ore interval. Înlocuirea metadonei se face după o reducere gradată a dozelor, până la scoaterea definitivă a metadonei din schema terapeutică.

9. La pacienţii trataţi cu Naloxon, trebuie urmărită apariţia tulburărilor de coagulare (medicamentul produce prelungirea timpului de tromboplastină parţială).

BIBLIOGRAFIE

1. **Bell, M.D.D., Mishra, P., Weldon, B.D.** – „Buccal morphine: A new route for analgesia?", *Lancet*, 1985; I: 71.
2. **Bjorkmann, S., Redke, F.** – „Influence of Escherichia coli endotoxin on the pharmacokinetics and respiratory depressant effect of alfentanil in rabbits", *J. Pharm. Sci.*, 1996; 85 (7): 680-684.
3. **Bruera, E., Brennels, C., Michaud, M.** – „Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain", *J. NCI*,1988; 80:1152.
4. **Bruera, E., Fainsinger, R., Spachynski, K., Babul, N., Harsanyi, Z., Darke, AC.** – „Steady-state pharmacokinetic evaluation of a novel, controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain", *J. Clin. Pharm.*, 1995; 35(7): 666-672.
5. **Bullingham, R.E.S., McQuay, H.J., Porter, E.J.B.** – „Sublingual Buprenorphine used postoperatively: ten hours plasma drug concentration analysis", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1982; 13: 665-673.
6. **Chan, G.L.C., Matzke, G.R.** – „Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics", *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1987, 21: 773-783.
7. **Christie, J., Markowsky, S.J., Valdes, C.** – „Acute trauma alters morphine clearance", *J. Trauma*, 1995; 39(4): 749-752.
8. **Chrubasik, J., Wust, H., Griedrich, G.** – „Absorbtion and bioavailability of nebulised morphine", *Br. J. Anaest*, 1988; 61: 228.

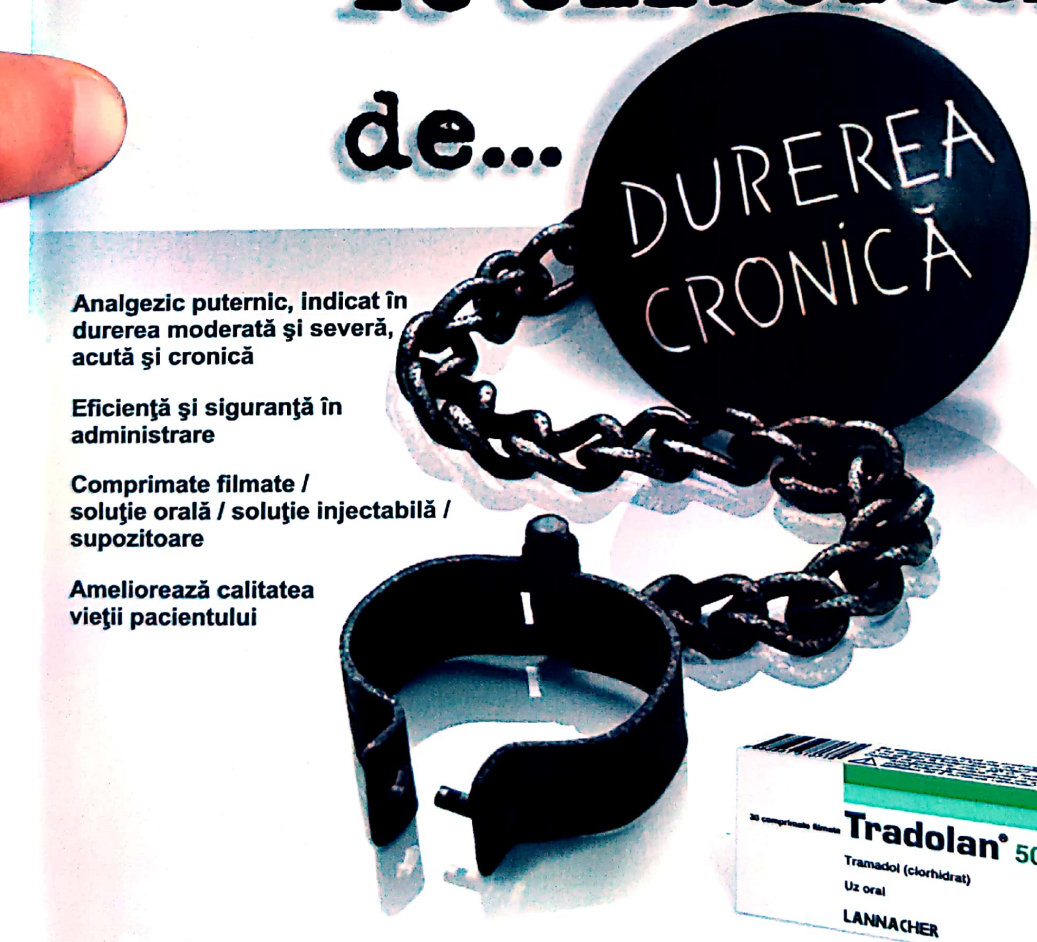
Scanned with OKEN Scanner

Tradolan®

GRATUIT
COMPENSAT

Tramadol clorhidrat

Te eliberează de...



Analgezic puternic, indicat în durerea moderată şi severă, acută şi cronică

Eficienţă şi siguranţă în administrare

Comprimate filmate / soluţie orală / soluţie injectabilă / supozitoare

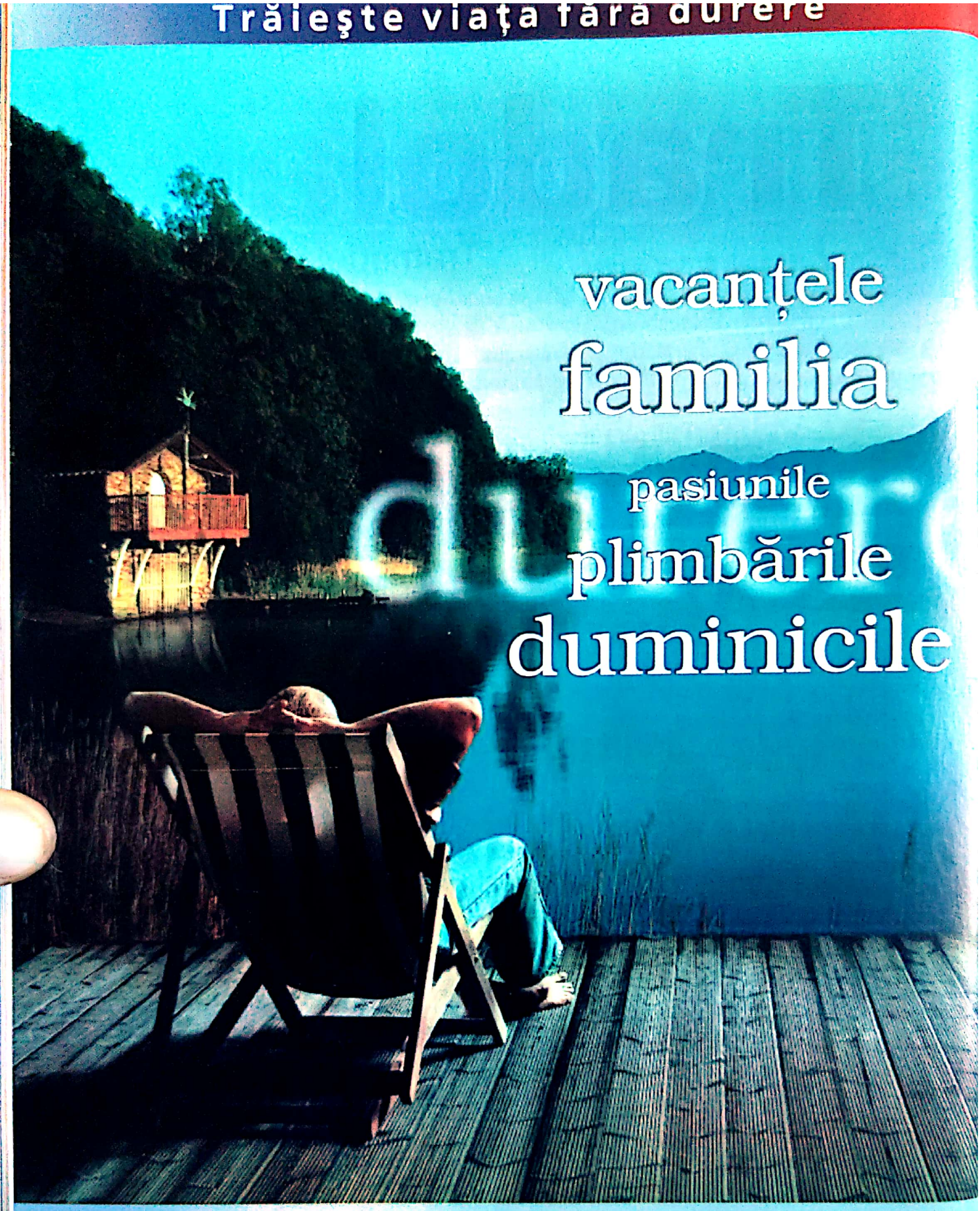
Ameliorează calitatea vieţii pacientului

LANNACHER

Splaiul Independenţei Nr. 1, Bl. 16, Et. 2, Ap. 7, Bucureşti
Tel. 021-337.49.78, 021-335.15.70; 031-710.13.36, 710.13.37
Fax: 021-335.15.55 e-mail: office@gerot.ro; www.gerot.ro

AUSTRIA

Trăiește viața fără durere



mundipharma

Mundipharma Medical GmbH Elveția
Reprezentanța pentru România
Str. Dr. Mihail Petrini nr. 4, ap. 6,
sector 5, București,
Tel.: 021 410 10 49;
Fax: 021 411 58 05;
E-mail: office@mundipharma.ro

La 12 ore
OxyContin

Clorhidrat de oxicodonă - comprimate filmate cu eliberare modifica
OxyContin® este un opioid puternic

Acest produs se eliberează pe bază de prescripție medicală cu timbru sec (P-TS).
Înainte de a prescrie OxyContin® vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere puse la dispoziție de reprezentanță.

Scanned with OKEN Scanner

9. **Cynthia, R.G.** – „Routes of Opioid Administration: The Role of Sublingual/Buccal, Transdermal and Parenteral Infusion Therapy", in: *Pain 1996 – An Updated Review.*, 1996: 247-251.
10. **Foley, K.M.** – „The treatment of cancer pain", *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 84-95.
11. **Gillis, J.C., Benfield, P., Goa, KL.** – „Transnasal butorphanol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management", *Drugs*, 1995, 50 (1): 157-175.
12. **Gralow, I., von Hornstein, W.F., Schleyer, E., Hiddemann, W.** – „Pharmacokinetics of buprenorphine in subcutaneous administration", *Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 1995, 30 (7): 412-416.
13. **Hansdottir, V., Woestenborghs, R., Nordberg, G.** – „The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy", *Anest. Analg.*, 1996, 83 (2): 401-406.
14. **Johnson, T., Christensen, C.B., Jordening, H.** – „The bioavailability of rectally administered morphine", *Pharmacol. Toxicol.*, 1988; 62: 203.
15. **Kaiko, R.F., Foley, K.M., Grabinski, P.Y., Heidrich G., Rogers A.G., Inturrisi C.E., Reidenberg M.M.** – „Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients", *Ann.Neurol.*, 1983; 13: 180-185.
16. **Kaiko, R.F., Healy, N., Pav, J.** – „The comparative bioavailability of MS Contin tablets (controlled-release oral morphine) following rectal and oral administration", in: Doyle D. (ed.): *The Edinburgh Symposium on Pain Control and Medical Education*, 1989: Royal Society of Medical Services International Congress and Symposium Series Number 149, London, Royal Society of Medical Services, 1989.
17. **Kondo, T., Irie, T., Uekama, K.** – „Combination effects of alpha-cyclodextrin and xanthan gum on rectal absorption and metabolism of morphine from hollow-type suppositories in rabbits", *Biol. Pharm. Bulletin.*, 1996, 19 (2): 280-6.
18. **Kreek, M.J.** – „Methadone in treatment: physiological and pharmacological issues", in: *Handbook of Drug Abuse* (Dupont R.I. & al. eds.) US Government Printing Office, Washington DC, 1979, 57-86.
19. **Macaluso, A.D., Connelly, A.M., Hayes, W.B., Holub, M.C., Ramsay, M.A., Suit, C.T., Hein, H.A., Swygert, T.H.** – „Oral transmucosal fentanyl citrate for premedication in adults", *Anesth. Analg.*, 1996, 82 (1): 158-161.
20. **Neumann, P.B., Henricksen, H., Grosmann, N., Christensen, C.B.** – „Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain", *Pain*, 1982, 13: 247-252.
21. **Nicolle, E., Devillier, P., Delanoy, B., Durand, C., Bessard, G.** – „Therapeutic monitoring of nalbuphine: transplacental transfer and estimated pharmacokinetics in the neonate", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 49 (6): 485-489.
22. **Oliver, R.M.** – „Bronchospasm and heroin inhalation", *Lancet*, 1986; I: 915.
23. **Osborne, R.J., Joel, S.P., Trew, D., Slevin, M.L.** – „The analgesic activity of morphine-6-glucuronide", *Lancet*, 1988, 1: 828.
24. **Patt, R.B.** – „Interventional analgesia. Epidural and subarachnoid therapy", *A.J. Hosp, Care*, 1989; 6 (3): 18.
25. **Paul, D., Standifer, K.M., Inturrisi, C.E., Pasternak, C.W.** – „Pharmacological characterization of morphine-6b-glucuronide, a very potent morphine metabolite", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989; 251: 477-483.
26. **Portenoy, R.K., Khan, E., Layman M., Lapin, J., Malkin, M.G., Foley, K.M., Thaler, H.D., Cerbone, D.J., Inturrisi, C.E.** – „Chronic morphone therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations", *Neurology*, 1991, 41: 1457-1461.
27. **Portenoy, R.K., Southam, M.A., Gupta, S.K., Lapin, J., Layman, M., Inturrisi, C.E., Foley, K.M.** – „Transdermal fentanyl for cancer pain", *Anesthesiology*, 1993; 78: 36-43.
28. **Reisine, T., Pasternak, G.** – „Opioid Analgesics and Antagonists", in: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (IXth ed.), International Edition, 1996; 521-556.
29. **Ripamonti, C., Zecca, E., Brunelli, C., Rizzio, E., Saita, L., Lodi, F., De Conno, F.** – „Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study", *Ann. Onc.*, 1995, 6 (8): 841-843.
30. **Roy, S.D., Gutierrez, M., Flynn, G.L., Cleary, G.W.** – „Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design", *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85 (5): 491-495.
31. **Shyu, W.C., Morgenthien, E.A., Barbhaiya, R.H.** – „Pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with renal impairment", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1996; 41 (5): 397-402.
32. **Sindrup, S.H., Hofmann, U., Asmussen, J., Mikus, G., Brosen, K., Nielsen, F., Ingwersen S.H., Broen, Christensen C.** – „Impact of quinidine on plasma and cerebrospinal fluid concentrations of codeine and morphine after codeine intake", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996; 49 (6): 503-9.
33. **Sawe, J., Dahlstrom, B., Paalzow, L., Rane, A.** – „Morphine kinetics in cancer patients", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 30: 629-635.
34. **Stanley, T.H., Ashburn, M.A.** – „Novel delivery systems: oral transmucosal and intranasal transmucosal", *J. Pain Symptom Manage.*, 1992; 7: 163-171.
35. **Streisand, J.B., Varvel, J.R., Stanski, D.R.** – „Absorbtion and bioavailability of oral and transmucosal fentanyl citrate", *Anesthesiology*, 1991, 75: 223-229.
36. **Tassinari, D., Masi, A., Sartori, S., Nielsen, I., Ravaioli, A.** – „Atypical absorption of morphine sulphate through oral mucosa: an unusual case of acute opioid poisoning", *J. Pain Sympt. Management.*, 1995; 10 (5): 405-7.
37. **Vachharajani, N.N., Shyu, W.C., Garnett, W.R,. Morgenthien, E.A., Barbhaiya, RH.** – „The absolute bioavailability and pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with hepatic impairment", *Clin. Pharm. Ther.*, 1996; 60 (3): 283-94.
38. **Way, W.L., Way, L.E.** – „Opioid Analgesics and Antagonists", In: Katzung B.G.: *Basic and Clinical Pharmacology*, Vth edition, Appleton & Lange, 1993: 420-436.
39. **Weinberg, D.S., Inturrisi, C.E., Reidenberg, B., Moulin, D.W., Nip, T.J., Wallenstein, S., Houde, R.W., Foley, K.M.** – „Sublingual absorbtion of selected opioid analgesics", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1988; 44: 335-342.
40. **Young I.H., Daviskas E., Keen Y.A.** – „Effect of low dose nebulised morphin on exercise endurance in patients with chronic lung disease", *Thorax*, 1989; 44: 387.

Scanned with OKEN Scanner

DOVEZI CLINICO-EXPERIMENTALE PRIVIND EXISTENŢA ŞI INTERRELAŢIILE SISTEMULUI OPIOID ENDOGEN

Andrei Neamţu, Corneliu Neamţu

Trecerea timpului aduce mereu noi date în sprijinul ideii existenţei unei adevărate „farmacii" proprii a organismului, acesta fiind capabil să sintetizeze un număr impresionant de substanţe cu care face faţă atât modificărilor obisnuite ale mediului extern sau intern, cât şi solicitărilor şi agresiunilor variabile ale acestora. Opioizii endogeni sunt un ilustrativ exemplu în această direcţie.

Primul pas decisiv în ceea ce priveşte descoperirea existenţei sistemului opioid endogen a fost cel al identificării în organism a receptorilor specifici pentru morfina exogenă şi a substanţelor derivate sau sintetizate posedând acţiuni morfin-like. Bănuiala existenţei unor astfel de receptori farmacologici care să recunoască agenţii morfinici exogeni a existat din 1970, identificarea lor fiind realizata independent in 1973 de catre echipele Snyder-Simon şi Terenius.

Al doilea pas extrem de important a fost descoperirea liganzilor opioizi endogeni capabili a fi recunoscuţi specific de receptorii morfinici susmenţionaţi raspândiţi în sistemul nervos dar şi în alte ţesuturi, şi anume Leu-enkefalina si Met-enkefalina în creierul de mamifer (Hugh şi Kosterlity, 1975) şi endorfinele (Guillemin, 1976).

Biosinteza opioidelor endogene pleacă de la trei precursori identificaţi genetic respectiv: proenkefalina (proenkefalina A) (medulosuprarenală), pro-opio-melanocortina (hipofiză) şi prodinorfina (proenkefalina B) (hipotalamus şi hipofiza) identificaţi prin studii realizate pe AND recombinant şi ARN mesager.

Proopiomelanocortina conţine la rândul ei următoarele fragmente ce se separă enzimatic în cursul biosintezei endogene: Met-enkefalina, beta endorfina, Adenocorticotrophormon (ACTH-fragm. neopioid), beta lipotropina (care generează prin clivare alfa, beta, gamma endorfine şi met-enkefalina) şi hormonul melanocitostimulator (MSH- fragm. neopioid).

Proenkefalina conţine la rândul ei 6 copii ale metenkefalinei şi o copie a leu-enkefalinei, în timp ce prodinorfina este formată din fragmentele: dinorfina A, dinorfina B (rimorfina) şi alfa-beta neoendorfinele.Demn de reţinut este faptul că aceşti precursori se găsesc nu numai în sistemul nervos central dar şi în multe alte ţesuturi.

Astfel putem considera că un adevărat sistem natural opioid endogen este prezent în organism care poate elibera variate opiopeptine fie ca răspuns la durere, fie la alţi stimuli sau inducând starea de plăcere în diverse circumstanţe (efort fizic, ingestia de alimente, activ. sexuală, etc.), mai mult, există date care sugerează existenţa de opioide fenantrenice (morfina şi codeina) în ţesuturile de mamifer.

Cele trei sisteme opioide: enkefalinic, endorfinic şi dinorfinic nu sunt complet separate, toţi precursorii opiopeptidici putând genera fragmente active funcţional, diferite dar şi identice, cu

Scanned with OKEN Scanner

lungimi modificate ale lanţului peptidic în funcţie de locul de scindare. Locul de scindare depinde la rândul lui de structura nervoasă în care se produc opioizii, de prezenţa anumitor enzime specifice şi de procesul funcţional în care sunt implicate.

În organism pot fi prezenţi în afară de peptidele endogene şi opiaţi de origine exogenă; astfel, pe lângă binecunoscuta morfină, pot ajunge derivaţi peptidici de digestie ai glutenului din făinoase şi ai hidroxilatului de cazeină din lapte. Cazeina, de exemplu, sub acţiunea unor enzime proteolitice digestive poate elibera doi derivaţi cazeo-morfinici cu activitate opiată redusă (beta cazeomorfina 5 şi 7).

Fixarea opioidelor pe situsurile din membranele sinaptice a permis studierea şi caracterizarea celor 5 tipuri de receptori specifici, care astăzi pot fi clonaţi: receptorii Miu, Delta, Kappa, Sigma şi Epsilon,primele trei categorii de receptori fiind principale. Fiecărui tip de receptor principal îi corespunde cuplativ o familie de endorfine, dar nici una dintre acestea nu este specifică numai unui singur receptor.

Se cunosc însă afinităţi preferenţiale mai mari sau mai mici pentru diferitele tipuri de receptori. Astfel Endorfinele (derivate din pro-opio-melano-cortin) au afinitate dominantă pentru receptorii Miu, Enkefalinele (derivate din neuropeptidul Proenkefalina A) pentru receptorii delta, iar dinorfinele (derivate din Proenkefalina B) pentru receptorii Kappa.

În prezent este depăşită perioada când existenţa tipurilor şi a subtipurilor de receptori morfinici se discuta în funcţie de liganzi şi gradul lor de afinitate.

Odată cu realizarea clonării receptorilor acum se poate face distincţia şi diferenţierea lor structurală precisă.Cei trei receptori principali (Miu, Kappa, Delta) au structuri foarte apropiate conţinând în jur de 400 aminoacizi ce au în proporţie de 50-70% secvenţe similare sau chiar identice, confirmând bănuiala mai veche că receptorii morfinici nu sunt independenţi unul de altul, formând de fapt familii mult-receptoriale.

Mai mult, aceşti receptori se aseamănă cu alţi receptori cunoscuţi de mult (de ex. cei ai angiotensinei, somatostatinei, interleukinei-8, etc.) ceea ce ar explica de ce un ligand puternic acţionează pe mai mulţi receptori determinând astfel declanşarea unor activităţi celulare foarte diferite. Speranţele care se pun în studiul amănunţit şi diferenţiat al receptorilor este legat permanent de posibilitatea obţinerii de agonişti şi antagonişti înalt selectivi ai acestora pentru ca efectele ţintă să fie cât mai eficient delimitate.

Agoniştii exogeni actuali, cunoscuţi pentru caracterizarea receptorilor Miu sunt: morfina, codeina, fentanilul, petidina, fenozocina şi etorfina, iar antagoniştii sunt naloxonul (cu cea mai înaltă selectivitate), pentozocina şi nalbufină.

Pentru **receptorii Kappa** (ketazolinici) au afinitate în special de natură farmacologică agoniştii de tip benzo-morfanic (substanţe de sinteză narcotic-analgezice şi nepeptidice ca de ex. ketazocina, bremazocina, nalorfina), dar şi derivaţii de prodinorfină.

Receptorii Delta interacţionează preferenţial cu enkefalinele insa s-a descris şi o afinitate pentru beta-endorfină egală cu cea manifestată pentru receptorii Miu. Agonişti exogeni pentru aceşti receptori sunt o serie de enkefaline, deltorfina, levorfanol, etorfina.

În ceea ce priveşte efectele biologice, receptorii Miu le realizeaza prin două subtipuri de receptori (Miu_1 şi Miu_2) ce au fost puşi în evidenţă cu ajutorul unui derivat hidroxinat de naloxon (Naloxazon). Receptorii Miu_1, principalii responsabili de analgezia de origine supraspinală, prezintă o afinitate înaltă pentru morfină şi sunt blocaţi de antagonoştii Naloxon/Naloxazon.

În schimb receptorii Miu_2 au afinitate morfinică scăzută necesitând doze puternice pentru a putea fi activaţi; ei nu sunt blocaţi de naloxazon şi răspund de depresarea respiraţiei, bradicardie şi tahicardie. Subtipul Miu_1 este raspândit în substanţa gri periapeductală, nucleul magnus al rafelului,

Scanned with OKEN Scanner

locus coeruleus şi nucleul reticular giganto- celular. Microinjecţiile de morfină în aceste zone determină o analgezie puternică mediata de receptorii miu_1, în timp ce receptorii miu_2 raspund de analgezia spinală. Între receptorii miu_1 şi miu_2 există acţiuni sinergice, fapt cu importante posibile semnificatii viitoare în practica medicală cum este de exemplu, demonstrarea experimentala a creşterii de 10 ori a efectului morfinei administrată intracerebroventricular şi intratecal concomitent. În interiorul trunchiului cerebral această sinergie este mediată de receptorii miu_2, în timp ce receptorii miu_1 mediază acţiunile analgezice ale morfinei numai când aceasta este administrată supraspinal.

Acţiunile analgezice ale morfinei au loc în primul rând prin interacţiunea cu receptorii Miu, afinitatea morfinei fiind de 10 ori mai mare pentru aceştia, comparativ cu afinitatea pentru receptorii Delta şi Kappa. Efectele stimulării receptorilor Kappa (subtipurile kappa 1A şi 1B) sunt analgezia la nivel spinal, sedarea, somnul, catalepsia, ataxia, depresarea ventilaţiei, mioza şi defecaţia. Agoniştii receptorilor Kappa (de ex. pentazocin) determină de asemenea analgezie la nivel spinal, comparabilă cu cea indusă de receptorii Miu, în timp ce mioza şi depresia respiratorie sunt mai puţin evidente. Acţiunile analgezice $kappa_1$ nu sunt anulate de antagoniştii miu şi delta, neexistând nici toleranţă incrucişată între agoniştii specifici Kappa 1 şi morfină/enkefaline ceea ce întăreşte ideea acţiunii specifice analgezice. Receptorii Kappa 3 mediază analgezia la nivel supraspinal (de ex. cortexul cerebral) efectul fiind specific; dovada este dată de insensibilitatea acestor receptori la antagoniştii Miu, Delta şi Kappa 1.

Receptorii Delta se leagă preferenţial cu enkefalinele rolul lor principal fiind cel de modulare a receptorilor Miu,dar există descrisă şi o afinitate pentru beta-endorfină egală cu cea manifestată de receptorii Miu. Activarea receptorilor Delta spinali şi supraspinali determină analgezie demonstrata la injectarea intracerebroventriculară şi intratecală a diferiţilor agonişti selectivi. Cu toate că sunt implicaţi în modularea durerii fiind prezenţi în mulţi din nucleii sistemului nervos în care se găsesc şi receptorii miu, numărul lor este mult mai mic ca al acestora din urmă.

Distribuţia Delta este presinaptică, în timp ce receptorii Miu sunt localizaţi atât pre- cât si postsinaptic. Receptorii Delta sunt eficienţi în atenuarea durerii inflamatorii, hiperalgeziei, iar recent au fost dovediţi a contribui la producerea toleranţei la morfină, date confirmate cu oligonucleotide anti-sens DOR-1 (Delta Opioid Receptor-1).

Şoarecii fără gena receptorului Delta şi enkefalină nu dezvoltă toleranţă la morfină, sistemul Delta receptorial fiind important atât pentru producerea analgeziei cât şi în diminuarea răspunsului pe măsura administrării repetate a agonistului. Eficacitatea receptorilor Delta opioizi în stările cu dureri persistente, neuropatice, nu este uşor de explicat, agresiunile lezionale asupra nervilor modificând farmacologia şi fiziologia căilor aferente primare şi a celor modulatorii eferente.

Receptorii $delta_2$ predomină în măduva spinării, în timp ce în ariile supraspinale sunt prezenţi atât receptorii Delta1 cât şi Delta2, ambele subtipuri având efecte analgezice. Eficienţa administrării agoniştilor Delta în stările dureroase neuropatice ar fi datorată efectului cumulativ al acestora în aceste forme clinice de durere întrucât acţionează cumulativ şi sinergic cu nivelele crescute endorfin-enkefalinergice endogene.

Există însă în schimb şi date recente care evidenţiază dimpotriva, o inducere a hiperalgeziei, la doze inalte de Delta agonişti probabil prin retrocontrol negativ asupra receptorilor Miu şi Kappa, ceea ce ar explica acţiunile antinociceptive paradoxale ale dozelor mici de naloxon.

Alti receptori opioizi cu liganzi exo- şi endogeni, cum sunt receptorii Sigma (afinitate enkefalin-specifică), Epsilon (înalt specifici pentru legarea beta-endorfinei), ORL-1 (cuplează numai ligandul endogen -Nociceptin) au de asemenea acţiuni inhibitorii asupra excitabilităţii neuronale.

Participarea sistemului opioid endogen la controlul funcţiilor organismului a fost incriminată în primul rând în ceea ce priveşte perceperea senzaţiilor de durere.

Scanned with OKEN Scanner

În structurile nervoase ce participă din plin la modularea mecanismelor producerii durerii cum sunt: cornul medular dorsal, nucleii bulbari ai rafelului median, nucleul dorsal, nucleul gigantocelular, nucleul paragigantocelular, substanţa gri periapeductală, substanţa nigra mezencefalică, există o puternică eliberare de opioide endogene asociată cu o densitate crescută a receptorilor postsinaptici specifici pentru acestea.

Acţiunile medular- spinale ale opioidelor endogene implică atât reducerea presinaptică a eliberării neurotransmiţătorilor din fibrele C ale transmisiei durerii având ca urmare scăderea excitabilitatii neuronilor cornului dorsal prin mesaje nociceptive, cât şi prin inhibiţie post-sinaptică a neuronilor senzitivi medulari datorata influxurilor descendente inhibitorii cu origine în structurile supraspinale.

La nivelul substanţei gelatinoase Rolando din cornul medular posterior, terminaţiile enkefalinergice şi serotoninergice ale interneuronilor inhibitori stimulate de aferenţe periferice nedureroase de tip A-alfa (de ex. cazul masajului) sau de sistemul supraspinal descendent inhibitor, blochează eliberarea de substanţă P activatoare a durerii din terminaţiile fibrelor A-delta şi C nociceptive (mecanismul porţii de control spinal). Aşa cum s-a menţionat mai sus, asupra neuronului senzitiv al cornului dorsal se exercită influenţe inhibitorii (antinociceptive) presinaptic prin acţiunile interneuronilor enkefalinergici ai substanţei gelatinoase, dar şi postsinaptic prin marile „magistrale" ale căilor descendente inhibitorii opioidergice, serotononergice, noradrenergice, acetilcolinergice şi dopaminergice ce se finalizează pe acest neuron.

În cornul dorsal au fost identificaţi, pe lângă interneuronii Enk-ergici binecunoscuţi şi neuroni SP-ergici (eliberatori de substanţă P, principalul mediator al durerii) şi neuroni AAE-ergici (eliberatori de aminoacizi excitatori precum acidul glutamic, aspartic, kainic) care interacţionează prin bucle scurte de feed-back excitatorii-inhibitorii cu interneuronii şi cu neuronii senzitivi din cornul dorsal. Astfel eliberarea de SP şi AAE de către aceştia în urma stimulărilor nociceptive sosite pe fibrele C algoconductoare, poate fie amplifica efectul nociceptiv asupra neuronului senzitiv din cornul posterior cu care fac sinapsă, sau dimpotrivă, activând interneuronii inhibitori din substanţa gelatinoasă spinală să amplifice efectele inhibitorii ale acestora (modularea modulatorilor).

Cornul dorsal reprezintă prima staţie-releu pentru transmisia impulsurilor nociceptive de la periferie spre structurile centrale, reţeaua neuronală din această structură fiind puternic sensibilă mai ales la opioide. Mai mult, accesul uşor şi direct al sinapselor medulare a permis răspândirea rapidă a tehnicii injectării intratecal-epidurale de opioide cu efecte terapeutice excelente.

În substanţa gelatinoasă medulara se găsesc neuropeptide derivate din pro-enkefaline, prodinorfine şi beta-endorfine cu interesarea tuturor tipurilor de receptori Miu, Delta şi Kappa cu distribuţii diferite în diferitele straturi Rexed.

Aici s-a descris mecanismul de „gate control" (control de poarta) care are capacitatea de filtrare a impulsurilor nociceptive determinind reducerea celor care scapa spre neuronul sensitiv medular si mai departe prin fascicolele spino-talamice spre ariile supraspinale de proiectie. Aceasta protectie se realizeaza de catre interneuronii inhibitori enkefalinergici care elibereaza presinaptic opioide endogene la nivelul neuronului sensitiv spinal atunci cind acesti interneuroni sunt stimulati de catre stimulii durerosi de o anumita intensitate. Opioidele eliberate reduc la nivel medular producerea de substanta P, cel mai important neurotransmitator al sensibilitatii dureroase.

Dar releul spinal, cu tot rolul său de prima „placă turnantă" a integrarii sensatiei de durere nu este singurul implicat in „network-ul" strategic natural al organismului de modulare a sensibilitatii nociceptive. Stimulări dureroase din periferie sunt condusee la ganglionul spinal (neuron I), apoi la neuronul senzitiv al cornului posterior (neuron I) iar de aici spre ariile senzitive de proiecţie din talamus (neuron III) şi cortex (neuron IV); pe traseu fascicolele spino-talamice (arhi, paleo, neo)

Scanned with OKEN Scanner

principale emit colaterale ce proiectează în structuri supraspinale inhibitorii ale durerii stimulându-le, proces ce are loc în paralel cu scurgerea „şuvoiului" principal de informaţii nociceptive pe calea principală spre zonele neocorticale senzitive I şi II. La rândul lor din aceste structuri inhibitorii se desprind căile descendente ce finalizează cu rol inhibitor pe neuronul senzitiv medular.

Aceste sisteme modulatorii endogene joacă un rol semnificativ în elaborarea senzaţiilor dureroase. Deşi rolul lor este larg acceptat, participarea funcţională a acestora a fost descrisă mai ales în condiţii fiziologice, mai puţin patologice, circumstanţa în care ele sunt deasemenea active. Astfel o creştere a modulării tonice descendente a fost demonstrată în faza acută a inflamaţiei, demonstrându-se că joacă un rol important în limitarea hiperalgeziei inflamatorii.

Studii comportamentale şi electrofiziologice au aratat în condiţiile durerii inflamatorii că sistemele inhibitorii descendente spinale sunt reorganizate comparativ cu ceea ce se întâmplă în durerea declanşată la organismul sănătos.

Calea descendentă opiatergică este poate cea mai importantă cale modulator-inhibitoare cu rol supresiv asupra transmiterii ascendente a impulsurilor dureroase.

Ea are ca zonă principală de origine substanţa gri periapeductală şi periventriculară cu fibre lungi ce coboară prin funicului dorso-lateral şi care fac sinapsa pe neuronii spinali ai cornului dorsal sau pe interneuronii medulari enkefalinergici exercitând acţiuni inhibitorii puternice ce acţionează sinergic cu cele realizate de interneuronii substanţei gelatinoase din cadrul mecanismului „de poarta" având ca efect blocarea eliberării substanţei P.

Este astfel evident că roluri importante deţin la nivel supraspinal substanţa gri periapeductală (SGP) şi nucleii formaţiei reticulate bulbare (FRB), structuri nervoase activate de colateralele aferenţelor nociceptive spinotalamice şi spinoreticulare, aşa cum s-a menţionat mai sus.

În stimularea celor două structuri nervoase sunt implicaţi şi neuroni enkefalinergici modulatori, care prin acţiune presinaptică modulează activitatea antinociceptivă a sistemelor descendente noradrenergic, serotoninergic şi enkefalinergic de control al durerii, care blochează la nivel spinal aferenţele nociceptive.

În plus, nucleul arcuat (hipotalamus), nucleul cuneiform şi nucleul dorsal al rafeului (mezencefal şi punte), sunt cunoscute ca alte importante locuri de plecare a altor sisteme descendente inhibitoare enkefalinergice, dar şi a unor sisteme descendente excitatorii ce finalizează pe structuri antinociceptive inferioare lor (de ex. Nucleul magnus al rafeului) stimulându-le efectul analgezic.

Se descrie de asemenea şi un sistem enkefalinergic ascendent de această data, cu origine tot în SGP şi nucleii rafeului median cu efecte blocante asupra transmisiei durerii spre talamus şi scoarţa cerebrală.

Totuşi descifrarea mecanismelor opiatergice dovedeste că sistemul opioid endogen este extrem de sensibil. De exemplu la nivel medular, dinorfina poate sensibiliza neuronii nociceptivi aferenţi primari din cornul posterior şi să potenţeze eliberarea de neurotransmiţători ai durerii, aspect dovedit pentru Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP).

Aceste date pun problema, ori a existenţei unei căi opioide facilitatoare a durerii care finalizează pe cornul dorsal medular, ori a inhibarii de către dinorfine a interneuronilor inhibitori prin autoreceptori, lăsând libere acţiunile nociceptive ale CGRP şi definind astfel calea descendentă opioidergică a măduvei ca o cale modulatoare şi nu una rigid inhibitoare.

Există de asemenea opinia potrivit căreia în durerea cronică supralicitarea sistemului peptidic dinorfinic spinal în leziunile neuropatice poate fi răspunzătoare de dezvoltarea şi menţinerea sindromului dureros din aceste afecţiuni datorită epuizării opioidelor endogene.

În afara acestui grup strategic de sisteme opioide endogene cu rol în controlul localizat al durerii (medular, trunchi cerebral) mai există şi un al doilea endorfin-enkefalinergic generalizat (umoral),

Scanned with OKEN Scanner

reprezentat de endorfinele eliberate în lichidul cefelorahidian de către hipotalamus şi hipofiză, cu efecte difuze la diverse nivele. Acţiunea protectoare a acestuia este evidentă mai ales în mecanismul analgeziei de stres, analgeziei pirn acupunctură şi electroacupunctură.

Studiile autoradiografice sugerează că odată eliberate, opioidele endogene pot difuza la distanţă ceea ce induce ideea rolului de posibil neurotransmiţător pentru acestea şi nu numai rolul de neuromodulator. O acţiune asemănătoare a fost descrisă şi pentru dinorfine ca neurotransmiţătoare feed-back negative.

De altfel, există parerea potrivit căreia în sistemul superior de eliberare hipotalamo-hipofizar enkefalinele ar avea rolul transmiţător local, iar endorfinele de neuromediator.

Existenţa sistemului endorfinic hipotalamo-hipofizar este indubitabilă dovedită de numeroase studii clinice şi experimentale implicând puternic în sistemul analgezic consolidat receptorii de tip Miu, în schimb pentru receptorii Kappa există o participare slabă în activarea căilor descendente opiode. O distribuţie largă de receptori Delta este descrisă în structurile limbice, dar rolurile acestora sunt încă departe de a fi clarificate pe deplin.

Prezenţă unui număr mare de neuroni şi terminaţii endorfin- şi enkefalin-eliberatoare în complexul hipotalamo-hipofizar are numeroase alte efecte prin influenţarea sistemului endocrin, iar prin intermediul acestuia acţiuni modulatoare asupra mecanismelor stresului şi durerii.

În ceea ce priveşte acţiunile intime la nivel molecular, legarea opiaţilor şi opioizilor endogeni pe receptorii membranari specifici induce efecte predominant inhibitoare, atât la nivelul sistemului nervos central cât şi în ţesuturile periferice. Ele s-ar datora în cele mai multe cazuri favorizării scăderii conductanţei pentru Na^+ însoţită de hiperpolarizare, dar în acelaşi timp s-a descris şi posibilitatea existenţei de efecte excitatoare în unele structuri nervoase. Hiperpolarizarea are la baza creşterea efluxului de K^+, aspect în care este implicată proteinkinaza C.

Acţiunea opioizilor pe canale ionice membranare după cuplarea pe receptori rămâne un mecanism de lucru extrem de important şi aflat în prezent în atenţia cercetătorilor.

Acţiunile excitatorii ale opioidelor s-ar datora parţial inhibării de către acestea a interneuronilor inhibitori. O altă variantă funcţională explicativa este oferită de grupul interneuroilor inhibitori gabaergici din cornul dorsal, hipocamp, care posedând receptori opioizi (Miu şi Delta) pe terminaţiile lor nervoase, acţionează după cuplarea acestora inhibând eliberarea GABA.

Date obţinute până în prezent pledează pentru rolul de modulator al opioidelor şi explică variabilitatea extrem de mare al efectelor pe care le posedă.

Cele mai frecvente acţiuni soldate cu inhibarea activităţii neuronale, se realizează prin receptori postsinaptici endorfinici care în prezenţa opioizilor sau opiaţilor scade reactivitatea neuronală la benzodiazepine, glicină, GABA, dopamină, substanţa P, serotonină, acetilcolină.

Dar procesul eliberării neuromediatorilor de către sistemele opiode este reglat aşa după cum s-a mai arătat şi prin receptori presinaptici. Un exemplu cu implicatii în transmiterea durerii este inhibarea eliberării de substanţă P nociceptive la nivelul substanţei gelatinoase medulare, nucleului dorsal al trigemenului şi din fibrele senzoriale vagale.

Trebuie semnalat deasemnea faptul că multe din căile neopiate modulatoare ale durerii prezintă interrelaţii, unele de cauzalitate cu sistemul endogen opioid şi îşi realizează efectele analgezice prin intermediul acestuia.

Toate cele prezentate mai sus care reprezintă doar o mică parte din cercetările efectuate asupra căilor opiatergice modulatoare ale sensibilităţii dureroase si au meritul de a contribuii la găsirea de mijloace terapeutice cât mai ţintite în combaterea durerii.

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII ÎN TRATAMENTUL DURERII DIN CANCER

L. Miron, M. Marinca

INTRODUCERE

Durerea este un simptom complex, cu impact asupra calităţii vieţii şi psihologiei pacientului cu cancer. Definiţia durerii începe de la simpla explicaţie a acestui simptom ca pur fenomen fiziologic până la imaginea obişnuită cu caracter multidimensional. Expresia clinică a durerii poate fi influenţată de factori multipli (culturali, sociali, comportamentali, etc.). Din acest motiv tratamentul durerii necesită o abordare complexă a pacientului ca persoană.

The International Association for the Study of Pain (1986) defineşte durerea ca o „experienţă senzorială şi emoţională asociată cu o leziune tisulară actuală sau potenţială sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni". Această definiţie pune accentul pe latura multidimensională a durerii ca o experienţă individuală ce include aspecte fizice şi psihosociale. Durerea este întotdeauna subiectivă, o definiţie mai practică fiind: durerea este ceea ce pacientul spune că îl doare, fiind ceea ce pacientul descrie şi nu ceea ce alţii cred că ar putea fi.

EPIDEMIOLOGIE

Majoritatea pacienţilor cu cancere avansate şi 60-80% din pacienţii cu orice stadiu de cancer prezintă durere importantă.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a apreciat că cel puţin 25% din toţi pacienţii cu cancer mor cu durere netratată. Calitatea vieţii unor pacienţi cu speranţă de viaţă de luni sau ani poate fi compromisă de prezenţa durerii insuficient controlată. Pacienţii din clasele sociale defavorizate, femeile şi vârstnicii prezintă un risc crescut de durere insuficient tratată.

CAUZELE DURERII ÎN BOALA CANCEROASĂ

Principalele cauze ale durerii canceroase sunt:

- invazia tumorală directă – 70% din cazuri;
- durerea asociată tratamentelor oncologice sau persistentă post-tratament – 20%;
- durerea cauzată de debilitate (durerea complexă, cronică) – < 10%;
- durerea neasociată cancerului sau tratamentului oncologic – < 10%.

CLASIFICAREA CLINICĂ A DURERII

- *Durerea nociceptivă*: bine localizată, surdă, sfredelitoare
- *Durerea viscerală*: profunda, difuză, severă, posibil transmisă
- *Implicarea organelor profunde*: spastică, colicativă

Scanned with OKEN Scanner

- *Durerea neuropatică*: bruscă, fulgurantă, ca o descărcare electrică, asociată cu parestezie sau disestezie (ca o arsură)
- *Durerea psihosomatică*: durerea întregului corp, localizare fluctuantă, torturantă, distructivă
- *Durerea simpatetică*: nesegmentară, asociată cu senzaţii termice, disestezie, independentă de mişcare, asociată cu perturbări trofice

Există numeroase modalităţi (dar din nefericire, nici un sistem universal) de a clasifica durerea şi acestea reflectă aspectul multidimensional al senzaţiei de durere. Din acest motiv, s-au elaborat mai multe clasificări în funcţie de:

- mecanismele neuropsihologice (cea mai utilizată);
- localizarea surselor majore de durere;
- aspectele temporale ale durerii;
- natura durerii;
- modalitatea de asociere a durerii şi răspunsul la tratament;
- sindroamele specifice ale durerii în cancer.

EVALUAREA DURERII

Durerea este un simptom subiectiv, în consecinţă nu poate fi măsurată prin metode obiective.

Se consideră că durerea reprezintă o experienţă multidimensională, evaluarea sa trebuind să ia în consideraţie diferitele sale dimensiuni (discriminativ senzorială, afectiv comportamentală şi cognitiv psihologic – emoţională).

Evaluarea durerii este indispensabilă pentru obţinerea unei analgezii satisfăcătoare şi cuprinde şase principii de bază:

1. durerea este un simptom subiectiv, are intensitatea şi caracterul descris de bolnav;
2. durerea trebuie investigată cu atenţie: anamneză, examinare, investigaţii paraclinice;
3. trebuie investigată fiecare localizare şi tip de durere relatat de pacient;
4. trebuie cunoscută extinderea reală a bolii canceroase;
5. trebuie evaluaţi factorii ce influenţează percepţia durerii: psihici, socio-culturali, spirituali;
6. periodic, durerea trebuie reevaluată.

Evaluarea clinică a pacientului cu durere reprezintă un moment foarte important deoarece permite identificarea mecanismelor durerii şi instaurarea unei relaţii medic-pacient adecvate.

Examenul algeziologic va trebui să cuprindă:

- o anamneză atentă a evoluţiei bolii neoplazice şi a terapiei deja efectuate;
- anamneza algeziologică presupune identificarea datelor semnificative: istoricul durerii, caracteristicile sale (intensitate, calitate, incidenţă), în momentele iniţiale şi în momentul vizitelor ulterioare, factorii agravanţi, orarul durerii şi limitările funcţionale derivate; va trebui menţionată fiecare terapie antalgică urmată, încercând să se precizeze cauza „lipsei de succes" (datorită efectelor secundare sau acţiunii antalgice necorespunzătoare).

Investigaţia durerii începe prin evaluarea intensităţii acesteia. Un volum crescut de cercetări s-a concentrat în utilizarea unor diverse scale de măsură a intensităţii durerii. Clinicienii au fost încurajaţi să utilizeze diverse scale, prin care pacienţii sunt invitaţi să-şi aprecieze singuri durerea pornind de la valoarea 0 (fără durere) până la 10 (durerea cea mai intensă). Utilizarea ***scalelor de apreciere a durerii*** (*Visual Analog Scale* Hugh-Huskisson – VAS, scala numerică simplă, scala verbală, scala descriptivă, scala picturală, scala statusului de performanţă Karnofsky) facilitează comunicarea gradului de durere şi a modificărilor acesteia în timp.

Scanned with OKEN Scanner

Alături de intensitatea durerii se va insista asupra *sediului* de apariţie, a *condiţiilor de dispariţie* a durerii, a *caracteristicilor temporale* (continuitate, caractere, ritm diurn).

Se va preciza impactul durerii asupra calităţii vieţii (indicatori: orele necesare pentru dormit, posibilitatea desfăşurării unor activităţi, interferenţa durerii cu activitatea profesională, cu obiceiurile şi activitatea socială.

Examenele obiective general şi particular vor fi preconizate cu scopul de a preciza tipul durerii şi condiţia generală a pacienţilor. Inspecţia şi palparea sunt foarte utile pentru încadrarea durerii (superficială sau profundă) şi stabilirea gradului de afectare a mucoaselor (micoze, infecţii, ulceraţii).

În faza avansată a bolii neoplazice, alături de durere se manifestă şi alte simptome precum: greaţa, anorexia, alterările psihologice (anxietate, depresii) până la aspectul de *durere totală*.

TRATAMENT

Durerea canceroasă reclamă cel mai adesea un tratament cronic, complex, care adesea este greu de urmat şi necesită diferite modalităţi de abord.

Alegerea medicaţiei utilizate implică:

- selectarea unui tip de medicament în funcţie de tipul şi de severitatea durerii;
- utilizarea combinaţiilor medicamentoase şi nu combinarea preparatelor;
- administrarea antalgicelor în trepte;
- utilizarea medicaţiei adjuvante antalgice;
- nu se va recurge la medicaţie de tip *placebo*.

Principiile de terapie a durerii în cancer

1. Administrarea unei doze adecvate şi titrarea dozei pentru fiecare pacient, individual

Medicamentele alese trebuie prescrise în doze corespunzătoare pentru ameliorarea durerii. O cauză frecventă a eşecului este utilizarea unor medicamente bine alese, dar în doze mai mici decât cele necesare. Dozele standard utilizate în cazul durerilor acute nu sunt similare cu cele din durerile cronice. În acest caz se va face titrarea dozei pentru fiecare pacient individual. Titrarea este absolut necesară, ca urmare a sensibilităţii dureroase variabile la diferiţi indivizi şi a sensibilităţii variabile a diferitelor tipuri de durere la tratament. Spectrul dozelor optime este foarte larg.

2. Protocolul de administrare va respecta farmacologia antalgicului şi principiul „step-by-step"

Dacă efectul analgetic este insuficient sau în cazul progresiei bolii, se vor respecta cele trei trepte de tratament a durerii, respectiv trecerea de la preparatele neopioide, la opioidele slabe şi în final la administrarea opioizilor puternici. Tratamentul cu antalgice neopioide poate fi continuat, deoarece acţiunea acestora este complementară şi permite scăderea dozelor de opioide folosite. Analgezicele adjuvante sunt indicate ori de câte ori este cazul.

3. Administrarea se va face după un orar bine stabilit şi nu la nevoie

Stabilirea unui orar de administrare va ţine seama de proprietăţile farmacologice şi de durata de acţiune a antalgicului. Medicamentul va fi administrat la ore fixe, având drept scop prevenţia reapariţiei durerii. Pacienţii care primesc doze prea mici sau la intervale de timp prea mari, prezintă fenomenul de "addicţie pseudoiatrogenică" caracterizat prin cereri repetate de antalgice de la personalul medical. Tratamentul antalgic nu se va da în nici un caz la nevoie sau la cererea pacientului. În aceste cazuri, durerea nu este evaluată corespunzător de către personalul medical, pacientul reduce numărul de doze ca urmare a fricii de addicţie, consecinţa firească fiind controlul necorespunzător al durerii.

Scanned with OKEN Scanner

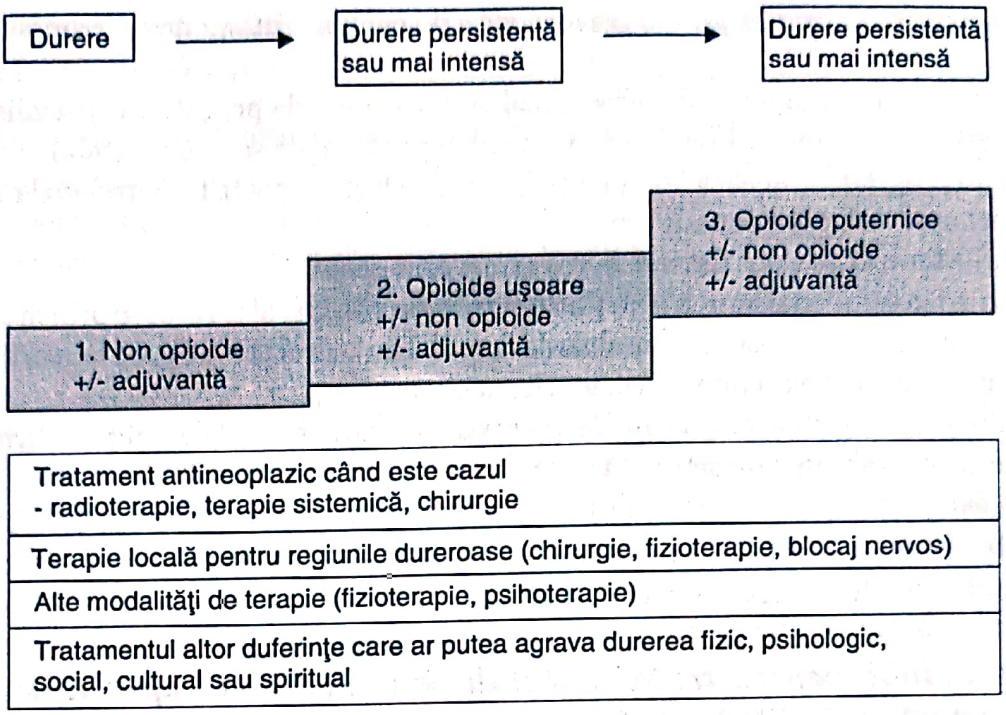


Figura 1.
Tratamentul „în trepte" al durerii conform recomandărilor O.M.S.

4. *În cazul pacientului cu polimedicaţie, acesta va primi instrucţiuni scrise*

Pacienţii la care se administrează polimedicaţie vor primi la plecarea acasă un set de instrucţiuni, în care se va specifica denumirea medicamentelor, acţiunea specifică, ritmul de administrare, de obicei numai la nevoie (de exemplu pentru greaţă). Sunt necesare de asemenea instrucţiuni speciale pentru pacienţii cu dureri rezistente, neresponsive la tratament. Aceste instrucţiuni conving pacientul că situaţia este sub control, chiar în condiţiile ineficacităţii terapiei antidureroase.

5. *Pacientul va fi avizat asupra efectelor secundare şi va primi tratament profilactic*

Pacientul trebuie avertizat asupra apariţiei diverselor efecte secundare. Medicamentele nu se vor administra până când pacientul nu va fi complet avertizat asupra posibilităţii de apariţie a sedării, în primele zile de tratament. Administrarea de laxative va precede obligatoriu utilizarea de opioizi. Frica de dependenţă şi addicţie va fi înlăturată prin psihoterapie.

6. *Se va folosi un număr minim de medicamente*

Tratamentul antalgic va fi menţinut cât mai puţin cu putinţă. Se va evita administrarea concomitentă a mai multor antalgice opioide puternice sau a mai multor medicamente cu efect slab (se va trece la treapta următoare de tratament).

7. *Administrarea se va face pe cale orală ori de câte ori este posibil*

Chiar şi durerile foarte severe pot fi controlate cu medicaţie orală. Trecerea la administrarea parenterală se va face la pacienţii care nu pot consuma sau metaboliza preparatele orale.

8. *Pacientul va fi monitorizat şi reevaluat periodic*

Monitorizarea pacientului permite modificări repetate ale dozelor pentru obţinerea unui control bun al durerii. Boala progresivă necesită evaluări repetate pentru modificările corespunzătoare ale terapiei.

Tratamentul multimodal şi multidisciplinar al durerii

Analgezicele (şi mai ales opioizii) reprezintă piatra de hotar în tratamentul durerii, dar acestea nu reprezintă singura modalitate de tratament. Strategia terapeutică va trebui să fie multimodală,

Scanned with OKEN Scanner

bazată pe utilizarea concomitentă sau secvenţială a diverselor tratamente în relaţie cu condiţia pacientului.

Succesul terapiei antalgice în durerea oncologică depinde de pregătirea specialiştilor şi de capacitatea medicului terapeut de a identifica toate problemele sale, de a stabili sindroamele dureroase şi un program terapeutic complet şi continuu. Durerea poate fi controlată la 70-90% din pacienţii ce primesc un tratament adecvat.

Modalităţile terapeutice pot fi grupate în 3 grupe principale:

- *primul grup* este considerat a aparţine ***terapiei primare***, al cărei scop principal constă în reducerea masei tumorale responsabile de durere. Din cadrul acestui grup fac parte: chirurgia paliativă, radioterapia, chimioterapia şi hormonoterapia;
- *al doilea grup* cuprinde ***procedurile neinvazive***, caracterizate de terapiile farmacologice, fizioterapie şi tehnicile de neurostimulare transcutană;
- *al treilea grup* cuprinde ***procedurile invazive***, precum: administrarea peridurală şi intratecală a opioizilor, anestezia locală, analgezia loco-regională, administrarea de agenţi neurolitici şi intervenţiile de neurochirurgie.

I. Opioizi slabi, pentru tratamentul durerii medii – treapta II a analgeziei

Codeina (***Metil-morfina***), un alcaloid natural de opium, reprezintă analgeticul standard al durerii de intensitate redusă. Acţionează pe receptorul opioid μ, dar prezintă o afinitate redusă. Determină efect antalgic 1/10 din cel al morfinei. Se remarcă prin biodisponibilitatea bună pe cale orală. Codeina este în general administrată în asociaţie cu Paracetamol, conform posologiei: Codeină 30 mg + Paracetamol 500 mg. Determină o înaltă incidenţă a constipaţiei.

Dihidrocodeina este un analog semisintetic de Codeină, cu efecte similare analgezice, cu proprietăţi antitusive şi antidiareice. Potenţialul său este similar sau uşor mai crescut (după unele studii) faţă de Codeină, dar determină un număr mai mare de efecte secundare. Se utilizează în combinaţie cu Paracetamol, în doză maximă de 260/390 mg/zi.

DHC Continus® (comprimate cu sistem de eliberare modificată de 60, 90 şi 120 mg) este un derivat opioid semisintetic de 6 ori mai slab decât Morfina, cu administrare orală la 8-12 ore, fiind un antalgic foarte bun şi în durerile cronice necanceroase.

Propoxifen este un agonist al receptorilor opioizi μ, folosit pentru calmarea durerii de intensitate medie, fiind de 1,5 ori mai puternic decât Codeina. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu suferinţă renală sau hepatică; potenţează efectul anticoaglutininelor orale.

Dextropropoxifen este un derivat sintetic de Metadonă, fiind un izomer al acesteia. Este un agonist μ cu o activitate scăzută la nivelul receptorului. Utilizarea sa terapeutică cea mai importantă este de analgezic slab, rareori administrat pentru efectele antitusive şi antidiareice. Este utilizat în asociaţie cu Paracetamol, în doze zilnice maxime de 260/390 mg.

Tramadol (Tradolan®, Mabron®) este un opioid care se leagă de receptorii μ şi inhibă receptarea norepinefrinei şi serotoninei. Datorită unei bune biodisponibilităţi, raportul de conversie cu Morfina în administrarea orală este de 1/5, iar în cazul administrării parenterale de 1/10. Determină greaţă, constipaţie, disforie, sedare, cefalee şi depresie respiratorie (mai reduse faţă de opioizii convenţionali). Doza zilnică este de 50-100 mg la fiecare 4-6 ore.

Opioidele slabe se pot combina cu Paracetamol şi AINS, dar nu se combină, nu se schimbă între ele şi nici nu se administrează concomitent sau alternând cu Morfina. Prezintă dezavantajul efectului plafon, adică la doze de 400 mg Tramadol saturează receptorii pe care acţionează, deci prin creşterea dozei în continuare nu se va obţine efectul calmant al durerii.

Scanned with OKEN Scanner

II. Opioizii puternici, pentru durerea severă (opioizii majori) – treapta III de analgezie

Opioidele au fost descrise ca medicaţia principală a bolii canceroase (OMS 1986). Utilizarea practică a opioizilor trebuie să ţină cont de o serie de aspecte importante:

- responsivitatea durerii neuropatice la opioizi;
- fenomenul de toleranţă şi alternativele la Morfină;
- fenomenul de dependenţă (addicţie) fizică şi psihică;
- timpul de administrare.

Reguli de administrare a morfinelor

- dozarea optimală a morfinelor variază de la pacient la pacient
- la pacienţii care au fost trataţi anterior cu morfine injectabile se poate iniţia tratamentul cu morfine orale retard (***MST Continus®***, ***Vendal®***) în doze de 30 mg la 12 ore; la pacienţii vârstnici ce nu au primit opiacee în antecedente se poate iniţia tratamentul cu 10 mg la 12 ore
- dacă pacientul se află deja în tratament cu un opioid major este necesară utilizarea unei doze analgezice echivalente de Morfină
- dacă după 24 ore nu se obţine o reducere semnificativă a durerii, este necesară creşterea dozei cu 50%. În cazul lipsei de răspuns, doza va fi crescută în continuare până la dispariţia durerii sau până la apariţia fenomenelor secundare; în această ultimă situaţie se schimbă medicamentul sau calea de administrare
- după stabilirea dozei optime, administrarea analgezicelor se face „la ore fixe" şi nu la cerere
- se recomandă medicamente adjuvante în asociere cu opiaceele când este necesar (AINS în durerile osoase sau corticoizi în sindroamele de compresiune)
- utilizarea opioizilor cu acţiune imediată în prezenţa *„breakthrough pain"*
- utilizarea laxativelor (profilaxia constipaţiei); dacă este necesar se va face clismă.
- recunoaşterea şi tratarea efectelor colaterale (greţuri, vărsături, depresie respiratorie)
- se va face deosebirea între toleranţă, dependenţa fizică şi dependenţa psihologică

Este indispensabilă supravegherea pacienţilor atunci când se va institui un tratament morfinic.

Un element primordial în urmărirea tratamentului constă în adaptarea sa cât mai bună la *funcţia renală* a pacientului. Se cunoaşte că Morfina este activă prin efectul de acumulare a metaboliţilor săi, care sunt eliminaţi pe cale renală, sub formă activă (Morfină 6-glucuronat). O alterare a funcţiei renale (la persoanele vârstnice) reprezintă un element clinic intercurent ce va fi ulterior responsabil de provocarea unui efect de supradozare.

CLASIFICAREA OPIOIZILOR

În literatură se găsesc numeroase clasificări ale opioizilor, ce se bazează pe caracteristicile lor clinice, pe interacţiunile cu receptorii specifici, pe proprietăţile lor farmacologice, pe intensitatea durerii. În general este acceptată existenţa a 3 tipuri de receptori opioizi numiţi μ, **k** şi δ, un al patrulea tip fiind ε (sigma), dar acesta nu este un adevărat receptor opioid. Majoritatea clinicienilor utilizează opioizi cu acţiune predominent μ agonistă.

Una din clasificările mult utilizate azi este cea care face distincţie între opioizii agonişti puri, agoniştii parţiali, agonişti-antagonişti şi antagonişti, în funcţie de mecanismul lor de acţiune:

- agonişti: Morfina, Hidromorfina, Meperidina, Levorfanol, Metadona, Codeina;
- agoniştii parţiali: Buprenorfina, Profadol, Propiram;

Scanned with OKEN Scanner

- agonişti-antagonişti: Pentazocina, Nalbufina, Butorfanol,
- antagonişti: Naloxon.

Morfina este cel mai cunoscut opioid major utilizat pe scară largă. Acesta rămâne „standardul de aur", termenul de comparaţie pentru celelalte opioide. Morfina este alcaloidul natural al opiului şi este disponibilă pentru utilizarea terapeutică ca: sulfat, tartrat, hidroclorid. Morfina este disponibilă în 3 forme orale: elixir, rapidă şi retard.

Pentru echilibrarea unui pacient se pot utiliza morfinele orale cu acţiune rapidă (***Sevredol®***: tablete de morfină sulfat de 10 mg şi 20 mg cu durata de acţiune de 4-5 ore), sau injectarea subcutană discontinuă la fiecare 4 ore.

Alte morfine mai puţin utilizate în practica curentă sunt:

- ***Metadona*** (***Sintalgon®***) – opioid sintetic cu o semiviaţă lungă, care adesea prezintă o activitate analgezică minoră. Durata sa de acţiune este de 4-6 ore, iar la administrarea repetată creşte la 8-12 ore (timp de înjumătăţire între 8-80 ore). Variabilitatea foarte largă de acţiune individuală face foarte dificilă monitorizarea efectelor sale la pacienţii cu cancer. Este mai curând utilizat în menţinerea terapiei la dependenţii de drog; se recomandă renunţarea la utilizarea sa pentru tratamentul oncologic. Se foloseşte numai ca medicaţie antalgică de linia a II-a la pacienţi care prezintă intoleranţă la Morfină, în durerea neuropatică şi la cei care nu reacţionează la Morfină. Se indică prudenţă la pacienţii cu disfuncţie hepatică sau renală. O singură doză de 5 mg de Metadonă echivalează cu 7,5 mg de Morfină. Dozele trebuie scăzute treptat şi mărit intervalul dintre 2 administrări pentru că datorită cumulării dozelor în timp se obţine acelaşi efect analgezic cu doze de 5-10 ori mai mici decât doza de Morfină iniţială.
- ***Petidina*** (***Meperidina®***, ***Mialgin®***) – absorbită la nivelul tractului gastrointestinal chiar şi după injectarea intramusculară, este mult mai puţin potentă ca Morfina, cu o durată scurtă a acţiunii. Este larg utilizată în serviciile de chirurgie pentru că determină mai puţine spasme pe musculatura netedă faţă de alţi opioizi. În ţara noastră a fost mult utilizată înaintea introducerii morfinelor orale. Utilizarea sa trebuie redusă, deoarece administrarea repetată determină acumularea metaboliţilor toxici, între care norpetidina, ce determină hiperexcitabilitate SNC. Aceasta se manifestă prin tulburări de comportament subtile, urmate de anxietate, tremor, mioclonus multifocal şi cefalee. Astăzi, se utilizează doar ca alternativă secundară la Morfină.
- ***Hidromorfon*** – derivat morfinic cu semiviaţă scurtă. Fiind un antalgic mai puternic de 7,5 ori decât Morfina şi având o bună solubilitate, este de preferat Morfinei în administrarea S.C. continuă, datorită volumului mai redus de injectat. Este utilizat numai în anumite circumstanţe, cum ar fi pacienţii caşectici.
- ***Levorfanol*** – derivat morfinic puternic, cu o durată mai lungă de acţiune decât a Morfinei după administrarea orală. Este mai puţin susceptibil să producă greaţă, vărsături şi constipaţie, dar are un efect sedativ mai pronunţat.
- ***Oxicodon*** – derivat sintetic de morfină, disponibil în forme de administrare orală, rectală şi injectabilă. Formula orală prezintă un interval de acţiune de 6 ore, supozitoarele având o durată mai mare de acţiune. Este disponibil ca preparat împreună cu non-opioide. Datorită unei bune biodisponibilităţi, raportul de conversie cu Morfina, în administrarea orală este 1,5, iar în cazul administrării parenterale de 3/4. Administrat oral, este de 2 ori mai puternic decât Morfina orală. În S.U.A. Şi Anglia acest medicament se află atât sub formă de preparat cu acţiune imediată cât şi cu acţiune lentă.

Scanned with OKEN Scanner

- ***Oximorfon*** – metabolit al oxicodeinei înrudit cu Morfina. Este disponibil în unele ţări ca supozitoare sau forme cu administrare parenterală. Nu există preparate orale. Prezintă un profil farmacocinetic similar cu Morfina, dar fără activitate antitusivă.
- ***Diamorfina* (*Heroina*)** – disponibil pentru utilizare medicală numai în anumite ţări (Anglia, Belgia şi Canada). Prezintă o solubilitate crescută, ca şi Hidromorfon. Când este administrat I.V. determină mai puţine efecte gastrointestinale (efect emetic mai slab). Diamorfina este considerată a induce euforie şi prezintă un potenţial de addicţie şi dependenţă superior.
- ***Fentanyl*** – opioid sintetic strâns înrudit cu Petidina şi de 80-100 de ori mai puternic decât Morfina. Fentanyl este un anestezic ce a început să fie utilizat ca analgezic pe scară largă odată cu introducerea *patch*-urilor transdermice cu eliberare lentă, o dată la 48-72 ore (liposolubilitate foarte bună). Se indică în caz de intoleranţă sau sedare excesivă după Morfină, sau insuficienţă renală.
- ***Sufentanyl*** – ca şi Fentanyl, este agent anestezic, dar mult mai potent. Prezintă un profil similar cu al Morfinei. Utilizarea sa prelungită poate determina dependenţa.
- ***Papaveretum*** – conţine 50% Morfină hidroclorid, restul fiind alcaloizi ai opiului. Unul din aceşti alcaloizi, noscopina, este un agent genotoxic, ce a limitat utilizarea Papaveretum mai ales la femeile însărcinate; prepararea a fost reformulată pentru eliminarea noscopinei.
- ***Dextromoramid*** – este un puternic antagonist al receptorilor μ, de 2 ori mai puternic ca Morfina când se utilizează P.O. Efectul se instalează rapid, dar durata de acţiune este prea scurtă iar toleranţa apare imediat. Din acest motiv este utilizat în durerea acută de tip „*breakthrough pain*", dar nu este recomandat pentru tratamentul durerii canceroase cronice.
- ***Buprenorfina*** este un antagonist parţial, cu capacitatea de a reduce analgezia sau de a precipita fenomenele de „sevraj" la pacienţii trataţi cu opioide. Prezintă un risc crescut de efecte secundare psihomimetice. Nu este recomandat la pacienţii cu cancer.
- ***Nalbufina*** – este un agent mixt (agonist parţial k şi slab antagonist μ), mult mai slab ca Morfina; analgezic puternic în administrare injectabilă, prezintă durată de acţiune şi efecte secundare similare acesteia. Nu este disponibil ca preparat oral, din acest motiv are utilizări reduse.
- ***Butorfanol*** – este un agent mixt agonist-antagonist adecvat pentru tratamentul durerii acute şi moderate. Nu este disponibil pretutindeni şi există numai în forma de administrare parenterală.
- ***Pentazocina* (*Fortral*®)** – este un opioid mixt agonist-antagonist. Este cu 1/3 până la 1/6 mai slab ca Morfina şi prezintă efecte analgezice apropiate de cele ale Aspirinei şi Acetaminofen, ceea ce îl plasează în categoria opioizilor slabi. Determină depresie respiratorie mult mai scăzută ca alţi opioizi, dar prezintă un risc crescut de efecte gastro-intestinale şi o dezvoltare rapidă a fenomenului de toleranţă.

Toţi agenţii agonişti-antagonişti pot determina precipitarea sindromului de sevraj la pacienţii ce au fost trataţi cu opioizi puternici şi au dezvoltat dependenţă psihică.

CĂILE DE ADMINISTRARE A OPIOIZILOR

Opioizii trebuie administraţi alegând calea cea mai adecvată pentru obţinerea unui control deplin al durerii. Căile de administrare ale opioizilor pot fi împărţite în 2 grupe distincte:

- ***căile non-invazive***: orală, rectală, transcutană, transmucoasă şi sublinguală
- ***căile invazive***: intramusculară, endovenoasă, subcutanată, peridurală şi subarahnoidiană.

a. Calea orală

Dintre căile neinvazive, calea orală este cea mai utilizată şi mai acceptată de pacienţi. Căile alternative vor fi luate în consideraţie numai când sunt prezente obstrucţii orofaringiene şi ale

Scanned with OKEN Scanner

tractului gastrointestinal sau în cazul creşterii toleranţei la antalgice, cu reducerea efectului analgezic. Calea orală este convenabilă şi sub aspectul preţului de cost.

În prezent sunt disponibile preparate *morfinice cu eliberare lentă*: ***Morfină sulfat*** (***MST Continus®*** cp. 10, 30, 60, 100 şi 200 mg) şi ***Morfină hidroclorid*** (***Vendal®*** cp. 10, 30, 60 şi 100 mg). Acestea reprezintă indicaţia optimă pentru administrare în ambulator, fiind comode şi bine tolerate. Pentru a nu întrerupe sistemul de eliberare lentă-controlată a substanţei active, nu este permisă sfărâmarea tabletei. Pe lângă Morfină, poate fi administrat per os ***Oxicodon***.

Stabilirea dozei de morfină orală

Morfina orală rămâne în continuare tratamentul de elecţie folosit pe a III-a treaptă a medicaţiei antalgice. Dintre diversele preparate aflate la îndemâna specialiştilor, Morfina sulfat cu eliberare imediată (***Sevredol®***), reprezintă o alternativă excelentă de iniţiere rapidă a unui tratament antalgic, foarte uşor de suportat pentru bolnavi.

Titrarea morfinelor cu eliberare imediată comportă 3 etape:

1. Stabilirea posologiei iniţiale

Sevredol permite stabilirea rapidă a posologiei morfinice, ce realizează un control optim al durerii canceroase. Preparatul permite echilibrarea rapidă a durerilor intense şi instabile, titrarea dozei fiind relativ simplă. Este perfect adaptat vârstelor înaintate sau în cazul tulburărilor metabolice preexistente care predispun la creşterea concentraţiei sangvine de morfină (insuficienţă renală, hipercalcemie, hipotiroidism). După obţinerea controlului complet al durerii se poate trece la administrarea unei forme cu eliberare lentă (retard).

Preparatul Sevredol este disponibil sub forma comprimatelor de 10 şi 20 mg. Acţiunea sa începe în 15-30 minute şi durează 4 ore. Doza de iniţiere este de 10 mg la 4 ore (60 mg/zi), pentru un adult de vârstă până la 60 de ani, care nu prezintă insuficienţă renală. La vârstnici sau la pacienţii cu tulburări metabolice se poate începe escaladarea dozei de la cantitatea de 5 mg la fiecare 4 ore. Dozele echivalente ale altor antalgice aflate în uz sunt indicate în tabelul 1. În cazul în care tratamentul anterior cu ***Tramadol*** sau ***Codeină*** nu s-a dovedit eficace, doza iniţială de ***Sevredol*** va fi cu 50% mai mare decât doza echivalentă de Morfină.

2. Evaluarea după primele 24 ore

Această primă evaluare permite aprecierea intensităţii durerii de fond, a acceselor dureroase şi a efectelor secundare ale tratamentului morfinic. Efectele secundare posibile sunt constipaţia şi greaţa; acestea pot fi combătute printr-un tratament simptomatic adecvat. Se va face o monitorizare atentă a pacientului atât timp cât durerea se menţine la o intensitate ridicată.

Tabelul 1.
Dozele echivalente între Morfină şi alte antalgice

Doza de morfină orală	Doza echivalentă de antalgic
10 mg	60 mg Dextropropoxifen
10 mg	60 mg Codeină
20 mg	60 mg Dihidrocodeină
10 mg	50 mg Petidină
10 mg	50 mg Tramadol
10 mg	5 mg Dextromoramid
32 mg	4 mg Hidromorfon
20 mg	10 mg Nalbufină
6 mg	0,2 mg Buprenorfină
10 mg	5 mg Metadonă

Scanned with OKEN Scanner

3. Adaptarea dozelor

În cazul în care, la 24 ore de la începerea tratamentului, se apreciază că durerea este insuficient controlată, medicul practician are în faţă 2 alternative:

1) creşterea dozelor administrate este metoda clasică folosită în cazul durerilor stabile. Dozele se cresc cu 50%, uneori până la 100% în cazul durerilor foarte intense.

2) administrarea dozelor suplimentare (interdoze) este indicată pentru tratamentul durerilor instabile, al acceselor dureroase care pot apare pe un fundal de durere continuă. Dacă intensitatea accesului dureros este mai mare de 50 mm pe scala analogică vizuală, se va introduce o doză suplimentară de Morfină cu eliberare imediată, în momentul apariţiei accesului. Dacă intensitatea accesului dureros este mai mică de 50 mm se va recurge fie la administrarea unei interdoze de 10 mg de Morfină, fie la administrarea unui antalgic de treapta a II-a (Paracetamol-Codeină, Paracetamol-Dextropropoxifen, Tramadol). Dacă sunt necesare mai mult de 3-4 interdoze pe zi, se va trece la prima metodă, respectiv la creşterea dozelor de Morfină administrate la ore fixe.

Realizarea unui control antalgic eficient înseamnă:

- dispariţia sau scăderea la un nivel acceptabil al durerii de fond;
- folosirea a maxim 2-3 interdoze zilnice, fiecare nedepăşind 10% din doza zilnică totală;
- efecte secundare minime controlate prin tratament simptomatic.

Obţinerea acestor rezultate permite trecerea la un tratament de durată, folosind morfine cu eliberare lentă (MST Continus, Vendal, Fentanyl), cu aceeaşi doză zilnică; dacă se consideră necesar, interdozele pot fi menţinute.

În cazul începerii tratamentului opioid prin utilizarea morfinelor cu eliberare lentă, doza iniţială va fi de 30 mg la 12 ore. În cazul pacienţilor vârstnici sau cu tulburări metabolice se preferă iniţierea terapiei folosind doze mai reduse, de 10 mg la 12 ore.

În caz de apariţie a acceselor dureroase se va recurge la administrarea de interdoze de Sevredol. Acestea pot fi foarte frecvente în primele 2 zile, deoarece echilibrul farmacologic al morfinelor cu eliberare lentă nu se obţine decât după o perioadă egală cu 4-5 perioade de înjumătăţire a concentraţiei plasmatice. Ulterior, respectând regulile enumerate în cazul morfinelor cu eliberare rapidă se poate ajunge la administrarea zilnică a unor doze de 90-120 mg/zi.

b. Calea rectală

Trebuie considerată ca o alternativă a căii orale. Morfina este absorbită la nivel rectal cu aceeaşi eficacitate, cu avantajul unei acţiuni mai rapide. Între altele, calea rectală este recomandată când capacitatea de absorbţie este scăzută.

c. Calea transdermică

Fentanyl (*patch*-uri de 25, 50, 75 şi 100 μg/h) este un opioid frecvent administrat transdermic. Este posibilă asocierea diferitelor tipuri de aplicaţii transdermice de Fentanyl (***Durogesic***®) pentru a atinge o doză individualizată. După aplicarea *patch*-ului, acţiunea Fentanyl continuă timp de 72 ore. Actual sunt în studiu şi alte căi de administrare ale morfinei (sub formă de Morfină citrat), pe cale transcutană prin ionoforeză (*EMDA* sau *Electronoactiv Drug Administration*), sublinguală etc.

d. Calea transmucoasă

Este utilizată pentru administrarea ***Buprenorfinei*** la o doză de 0,4 mg la fiecare 8 ore. Deoarece este un agonist parţial, nu se va depăşi doza de 3-5 mg/zi. Recent, a fost propus un produs de ***Fentanyl*** administrabil pe cale transmucoasă, ce determină o absorbţie rapidă în 5-10 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Această absorbţie rapidă se asociază cu o acţiune antalgică, caracteristică, foarte utilă în controlul durerii intermitente („*breakthrough pain*").

e. Calea parenterală

Este indicată la acei pacienţi la care este necesar un control rapid al durerii sau la care sunt necesare doze mult mai crescute de opioizi.

Calea intramusculară este justificată numai în caz de urgenţă, când nu se poate apela la altă cale.

Perfuzia continuă endovenoasă poate fi cea mai adecvată când este necesară administrarea unui volum crescut de lichid sau când se utilizează ***Metadona*** (***Sintalgon®***) injectabilă. Dacă este necesară o analgezie pe termen lung, se recomandă amplasarea unui cateter venos central conectat la un *porth* sau rezervor subcutanat.

Se recurge la calea subcutanată când greaţa şi vărsăturile fac administrarea orală inutilă sau când controlul analgeziei pe cale orală este insuficient. La pacienţii trataţi la domiciliu poate fi necesară infuzia continuă de analgezice, situaţie în care se pot utiliza pompe externe de perfuzie conectate la o canulă („fluturaş") de teflon poziţionată subcutanat în regiunea toracică sau abdominală.

Iniţierea tratamentului cu opioizi pe cale I.V. sau S.C se face cu doze de 1-2mg/oră.

Fiecare antalgic opioid trebuie dozat împotriva durerii şi a efectelor secundare la fiecare pacient, individual.

Tabelul 2.

Dozele echianalgezice aproximative ale diverşilor opioizi

	Parenteral	Oral
Morfina	10 mg	30 mg
Buprenofrina	0,3 mg	0.4 mg sublingual
Codeina	120 mg	240 mg
Diamorfina	5 mg	20 mg
Hidromorfon	1.5 mg	7,5 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Oxicodone	–	30 mg
Pentazocina	60 mg	180 mg
Petidina	75 mg	300 mg
Tramadol	80 mg	120 mg

după Woodruff R. – *Cancer Pain.* Astrupela PtyLtd. 1997:37

f. Calea spinală

Permite contactul direct al analgeticului cu receptorii specifici (receptorii morfinici localizaţi la nivelul cornului posterior al măduvei şi al substanţei gri periapeductale), scurtcircuitând faza de distribuţie prin sânge, ceea ce permite o selectivitate crescută şi o mai bună analgezie. Medicaţia antalgică poate fi administrată sub 3 forme: în bolus, la ore programate şi ca perfuzie controlată de pacient (*patient controlled analgesia* – PCA).

Morfina injectată pe cale peridurală este de circa 5-10 ori mai potentă decât Morfina administrată pe cale sistemică, în timp ce administrarea pe cale subarahnoidiană este de 10 ori mai puternică decât cea pe cale peridurală, deoarece depăşeşte dura mater, obstacolul major la trecerea Morfinei hidrofile.

Morfina pe cale spinală (peridurală şi subarahnoidiană) este în măsură să controleze durerea la majoritatea pacienţilor trataţi, cu rezultate diverse, în funcţie de tipul de durere. Datorită solubilităţii sale joase, Morfina difuzează până la ocuparea întregului spaţiu subarahnoidian (70%); aceasta explică efectul său plurisegmental. În general calea de administrare spinală şi ventriculară ar trebui luate în

Scanned with OKEN Scanner

consideraţie numai când dozele de Morfină administrate pe altă cale sunt foarte crescute, cu riscul de apariţie a unor efecte secundare grave.

Administrarea prelungită de Morfină pe cale spinală necesită implantarea „parţială" sau „totală" a unui cateter în spaţiul peridural/subarahnoidian.

În cazul *dispozitivelor parţial implantabile*, cateterele sunt poziţionate în spaţiul peridural sau subarahnoidian după ce sunt tunelizate subcutanat pe o distanţă de 30-40 cm, fiind fixate la tegumente la nivelul spinei iliace antero-superioare sau al regiunii mamare. Cateterul este conectat la un filtru bacterian, prevăzut cu valve speciale, înlocuite după fiecare administrare. Acest tip de cateter are avantajul simplităţii implantului şi al preţului de cost scăzut.

Dacă există intenţia unei utilizări prelungite, mai ales a cateterelor cu implant subarahnoidian se preferă *dispozitivele total implantabile*, cu preţ de cost mai crescut, dar care oferă garanţii în ceea ce priveşte menţinerea sterilităţii sistemului (datorită interpoziţiei pielii) şi a riscului de modificare a poziţiei cateterului. Aceste dispozitive sunt constituite dintr-un cateter racordat la o capsulă subcutanată (*porth*) care face legătura cu o pompă de perfuzie continuă.

Creşterea concentraţiei de Morfină în LCR corespunde unei concentraţii plasmatice joase, cu absenţa fenomenelor sistemice şi acţiunii semnificative la nivelul receptorilor supraspinali.

g. Calea intraventriculară

Dozele de Morfină injectate în ventricului laterali exercită o acţiune mixtă: spinală şi supraspinală, în prima oră după administrare. Morfina trece din sistemul ventricular în spaţiul subarahnoidian spinal prin orificiile Monro, Luskha şi Magendie, acţionând şi asupra „zonei de intrare a rădăcinilor spinale" (Drez), prin acelaşi mecanism ca şi în administrarea subarahnoidiană.

Fenomenul de toleranţă

Este acea situaţie în care pentru obţinerea efectului antalgic al medicaţiei este necesară creşterea progresivă de la doza iniţială la una cu mult mai mare, cu care organismul nu a fost obişnuit. Fenomenul de toleranţă se poate dezvolta şi după o săptămână de administrare şi uneori se asociază cu fenomenul de dependenţă fizică, dar nu implică dependenţa psihologică.

Pentru evitarea apariţiei toleranţei se pot asocia narcoticele cu non-narcotice, sau se poate trece la administrarea de narcotice alternative, pentru care fenomenul de toleranţă încrucişată este mult mai rar, sau se preferă administrarea orală faţă de cea parenterală.

În practică, o durere este rezistentă la opioizi dacă:

- nu există o ameliorare sau reducere minoră a durerii în ciuda creşterii progresive a dozelor;
- există numeroase efecte adverse intolerabile în ciuda măsurilor curente de control a acestora.

Dependenţa fizică

Dependenţa (addicţia) fizică se manifestă odată cu întreruperea medicaţiei pe care pacientul o necesită temporar (după un interval de cel puţin 2 săptămâni) sau prin utilizarea unui antagonist, cu apariţia unui sindrom de abstinenţă caracterizat prin: anxietate, nervozitate, instabilitate, frisoane, alternând cu hiperpirexie, lăcrimare, salivaţie, rinoree, piloerecţie, greaţă, vărsături, crampe abdominale, insomnie, mioclonie focală.

Sindromul de dependenţă poate fi evitat prin reducerea treptată a dozelor de opioid administrat cronic (25% din doza administrată în ziua precedentă este suficientă pentru a preveni criza).

Scanned with OKEN Scanner

Dependenţa psihică

Dependenţa psihologică sau toxicodependenţa este situaţia în care pacientul caută să consume analgetice în mod obsesiv, pentru scopuri diverse, altele decât pentru combaterea durerii.

Datele actuale disponibile şi experienţa clinică indică faptul că riscul de toxicodependenţă iatrogenă este mult mai redus, dacă nu practic absent. Dependenţa psihologică se manifestă în relaţie cu multipli factori medicali, sociali şi economici.

Erori frecvente în tratamentul durerii cronice din cancer:

- dozaj insuficient
- doze prea mari de opiacee de treaptă II
- combinaţie de 2 opioizi foarte puternici (ex. Morfina + antagonişti parţiali ai Morfinei)
- analiza insuficientă a durerii.

Efectele secundare ale opioizilor

Există un număr de efecte secundare asociate cu opiaceele, care depind de circumstanţe multiple. Mecanismul de acţiune al acestor efecte este parţial înţeles, depinzând de o serie de factori precum vârsta pacientului, extensia bolii, anumite disfuncţii de organ, administrarea crescută a anumitor medicamente, expunerea prealabilă la opioizi şi calea de administrare.

Majoritatea pacienţilor dezvoltă toleranţă la efectele secundare mai rapid decât la efectele analgezice ale opioidelor.

Cele mai frecvente efecte secundare sunt:

a. Sedarea – opioidele analgezice determină sedare şi somnolenţă, prezente în primele zile de administrare, când opioizii sunt introduşi gradat. În anumite circumstanţe, acest efect este util, ca parte a premedicaţiei, înaintea anesteziei. Deprimarea SNC de către opioizi este mai accentuată la consumatorii cronici de alcool sau de benzodiazepine.

Dacă durerea se calmează, este posibilă scăderea dozei cu 25%, ceea ce determină abolirea sedării. Sedarea poate fi combătută prin scăderea nivelelor de opioid pe doză şi creşterea frecvenţei dozelor. Această metodă de administrare menţine doza totală zilnică prin descreşterea nivelelor plasmatice. Alte metode sunt schimbarea opioidului sau introducerea unei medicaţii adjuvante (cofeină, dextroamfetamină, metilfenidat).

b. Depresia respiratorie – reprezintă, potenţial, cea mai serioasă complicaţie a opioizilor puternici. Opioizii acţionează direct asupra centrului respirator, producând o depresie dependentă de doză, până la apnee; depresia respiratorie şi retenţia de CO_2 este asociată cu vasodilataţie cerebrală şi creşterea presiunii LCR. Decesul celor care primesc o supradoză de morfină este întotdeauna determinat de blocarea respiratorie. Totuşi, în practica clinică, acest efect este foarte rar, şi opioizii nu trebuie contraindicaţi din acest motiv, mai ales la pacienţi terminali.

La doze echianalgezice toţi derivaţii de Morfină determină un grad echivalent de depresie respiratorie. Din aceste motive, pacienţii cu afecţiuni respiratorii, în primul rând cu astm bronşic, sunt predispuşi la probleme respiratorii după administrarea de opioizi analgezici; este necesară o monitorizare atentă, scăderea dozelor administrate sau modificarea medicaţiei.

Efectul de *depresie* apare doar când durerea este controlată. Durerea stimulează respiraţia, astfel încât orice durere va antagoniza depresia SNC indusă de opioizi. Prin stabilirea unei doze optime de opioizi, este posibil controlul durerii fără efecte inhibitorii respiratorii. De asemenea, toleranţa la

Scanned with OKEN Scanner

acţiunile Morfinei se dezvoltă suficient de rapid, permiţând ca dozele mari de opioid să fie utilizate fără riscul unor efecte respiratorii semnificative.

Atunci când totuşi apare, depresia respiratorie poate fi controlată cu Naloxon. Efectul ameliorării funcţiei respiratorii va fi însă contrabalansat de combaterea efectului antalgic al opioidului.

Tabelul 3.

Strategia medicaţiei antalgice şi intervalele de timp

Medicaţie	*Doză (mg)*	*Interval (h)*	*D_{max} totală (mg)*
Gradul 1			
Paracetamol	500-1000	4-6	6000
Diclofenac	25-50	4-8	200-300
Diclofenac eliberare lentă	100	8-12	
Ibuprofen	300-400	4-8	2400
Metamizol	500-1000	4-6	6000
Gradul 2			
Paracetamol+Codeină	tb: 1-2	4-6	tb: 1-2
Diclofenac+Codeină fosfat	tb: 1-2	6-8	tb: 4-5
DHC eliberare lentă	60-120	8-12	240-(360)
Tramadol	50-100	2-4	600
Tramadol eliberare lentă	100	8-12	600
Dextropropoxifen	150	8-12	600
Tildin+Naloxene	50-100	2-4	400
Gradul 3			
Buprenorfină	tb: 1-3	6-8	tb: 20
Morfină sulfat/hidroclorică eliberare lentă	tb: 10-200	8-12	fără
Morfină	tb: 10-200	8-12	fără
Morfină eliberare imediată	tb: 10-20	4-6	fără
Hidromorfon eliberare lentă	4-24	8-12	fără
Fentanyl TTS (*patch*)	recomandat numai în durerea stabilă		
Gradul 4			
Medicaţie ca în gradul 3, dar administrare continuă cu pompă I.V., S.C., peridural sau intratecal			

*Suplimentar se poate administra medicaţie adjuvantă şi/sau adiţională.

c. Constipaţia – este cel mai frecvent efect secundar al opioizilor, datorat sumării intervenţiei mai multor mecanisme, la diferite nivele ale tractului gastrointestinal, precum scăderea secreţiei gastro-intestinale, scăderea peristaltismului etc.

Constipaţia este mai severă la vârstnici şi la cei cu diete sărace în fibre vegetale. Deoarece constipaţia este previzibilă, fiind prezentă la toţi pacienţii, se vor administra profilactic laxative la cei ce primesc o terapie pe termen lung.

Se pot utiliza: lubrifiante simple (parafină lichidă – interferă cu absorbţia vitaminelor liposolubile), stimularea chimică (senna, Bisacodyl şi Fenolftaleina – acţiune instalată în 2-8 ore), agenţii osmotici (cresc retenţia de apă în intestin şi volumul materiilor fecale din colon; nu vor fi administrate săruri de magneziu la pacienţii cu funcţie renală perturbată, sau agenţi care conţin sodiu la cardiaci sau la cei cu boli inflamatorii intestinale) şi hidratanţii de fecale (Docusat – scade tensiunea de suprafaţă a fecalelor).

Se recurge la clisme în caz de rezistenţă la medicaţia menţionată. Clismele sunt totuşi dezagreabile pentru pacienţi şi determină alte simptome, precum durerea abdominală sau inconsistenţa fecală, deci nu vor putea fi utilizate mult timp.

În cazurile severe, agenţii gastrokinetici precum Metoclopramid şi Cisaprid pot fi de ajutor. Aceştia sunt contraindicaţi după chirurgia gastrointestinală.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, constipaţia poate fi controlată prin dietă. Tratamentul medicamentos se va face în general cu laxative osmotice şi stimulente, recurgând la clismă doar în cazurile de constipaţie rebelă. În cazurile foarte rezistente se recomandă Naloxon P.O.

d. Greaţa şi vărsăturile – pot apare la 50% din pacienţii ce sunt trataţi cu Morfină orală. Aceste efecte secundare pot fi variabile în intensitate şi sunt uşor de controlat cu antiemetice, deşi unele pot fi severe, determinând renunţarea la opioizi. Greţurile şi vărsăturile dispar de obicei după câteva zile de la administrarea opioidului. Morfina determină o acţiune directă asupra unei zone chemoreceptoare *„trigger"* pentru vărsături, ca şi o acţiune indirectă asupra tractului gastro-intestinal (stază gastrică, descreşterea motilităţii, constipaţie). Poate creşte sensibilitatea aparatului vestibular, creând posibilitatea de a induce voma la mişcări.

Antiemetice precum Proclorpromazina, Clorpromazina (30 mg/zi) sau Haloperidol (1-2 mg/zi) pot fi administrate profilactic la pacienţii cu tratament de tip morfinic. Când vărsăturile sunt legate de mişcări se pot administra Scopolamină sau antihistaminice.

Nu se recomandă tratamentul preventiv al vomismentelor provocate de ocluzia intestinală. În aceste cazuri poate fi utilă medicaţia cu Octreotid, care poate determina reducerea secreţiilor gastro-intestinale.

Dacă greaţa şi vărsăturile nu pot fi controlate, atunci se recomandă schimbarea opioidului (doze echivalente) sau se schimbă calea de administrare.

e. Retenţia urinară – opioizii pot creşte tonusul sfincterului vezical (mai frecvent la pacienţii vârstnici). Sondarea vezicală poate fi necesară pentru a trata această problemă tranzitorie.

f. Mioclonusul multifocal – este un semn de toxicitate (datorată acumulării de norepinefrină) şi poate indica necesitatea de reducere a dozelor. Simptomele sunt mult mai pronunţate după administrarea unor doze repetate de Mialgin pe cale parenterală. Mioclonusul poate fi tratat cu benzodiazepine, cel mai frecvent Clonazepam. În absenţa remisiunii simptomelor clinice, la un număr mic de pacienţi se va trece la utilizarea altui opioid.

g. Hipotensiunea posturală – este un efect secundar rar. Morfina şi opioizii similari acţionează asupra centrului vasomotor inducând un răspuns fiziologic presor, care asociat cu vasodilataţia periferică se concretizează în apariţia hipotensiunii posturale. Morfina poate determina bradicardie.

h. Mioza – poate fi semnul unei supradoze de opioizi; complică examinarea neurologică.

i. Uscăciunea gurii – nu este întotdeauna recunoscută ca efect secundar, deşi se poate întâlni în 60% cazuri. Poate fi tratată prin consumul de alimente cu conţinut lichidian crescut. Sunt indicate spălăturile bucale, dar fără soluţii care conţin alcool.

j. Pruritul – poate fi considerat un efect secundar mai frecvent după administrarea epidurală şi spinală. Este frecvent localizat pe faţă şi mai ales pe nas. Deşi nu este o problemă medicală serioasă, pruritul este neplăcută în contextul unei suferinţe mai complexe. Tratamentul cu antihistaminice poate fi util.

k. Confuzia şi delirul – odată cu începerea tratamentului cu opioizi sau la creşterea dozelor pot apare stări confuzionale şi chiar delir, care se pot remite în curs de câteva zile.

Confuzia persistentă atribuită opioizilor este rară. La pacienţii ce prezintă deja confuzie şi delir, opioizii pot contribui la agravarea acestor stări. În asemenea cazuri, dozele de opioizi pot fi reduse dacă analgezia este adecvată sau se recurge la administrarea altor opioizi.

l. Alergia la Morfină şi la alţi opioizi puternici – se produce prin eliberarea de histamină, care poate contribui la apariţia astmului şi urticariei, la pacienţii alergici. Histamina poate determina aspectul de „ochi roşii", roşeaţa feţei sau *flush* cutanat.

Reacţiile alergice survin rareori după administrarea de opioizi. Totuşi, frecvent sunt descrişi pacienţi „alergici" la opioide. Acest fapt rezultă ca un deficit de interpretare (de către pacient sau

Scanned with OKEN Scanner

terapeut) a simptomele secundare frecvente la opioizi precum greaţa, vărsăturile sau transpiraţiile. Destul de frecvent, unii pacienţi renunţă la tratamentul cu Morfină, datorită acestor efecte. În majoritatea cazurilor discuţia cu pacientul este suficientă pentru a clarifica acest subiect.

m. Halucinaţiile şi confuzia – sunt relativ neobişnuite, dar pot apare particular la vârstnici.

Mai puţin menţionate sunt tremurăturile şi secusele musculare, transpiraţiile şi scăderea libidoului.

Tabel 4.
Medicaţia adjuvantă în dureri specifice

Durere asociată cu depresie *Zona zoster, neuropatii, disestezii*	*Antidepresive:*	Fluoxetin, Amitriptilină, Clomipramină, Imipramină 25-75 mg ± Haloperidol
Durere în compresii nervoase *Osteoalgie*	*Steroizi:* *AINS:*	Dexametazonă 4 mg, administrări multiple Diclofenac
Durere intermitentă fulgurantă	*Antiepileptice:*	Carbamazepină 2 x 200 mg ? 800 mg Acid valproic 3 x 300 mg ? 4 x 600 mg
Dureri spastice	*Miorelaxante:*	Baclofen 3 x 5 mg ? 3 x 25 mg/zi

CONCLUZII

- Durerea este frecventă la pacienţii cu cancer şi rămâne unul dintre cele mai importante aspecte ale suferinţei acestora, în ciuda unor multiple modalităţi terapeutice pentru analgezie.
- Durerea canceroasă este rezultatul acţiunii de compresiune sau invazie a tumorii în ţesuturile moi, viscere, oase sau nervi, dar şi ca o consecinţă a procedurilor diagnostice şi terapeutice utilizate.
- Cheia succesului în îngrijirea durerii neoplazice constă în evaluarea atentă a durerii pacientului (mecanisme, caracter, status general al pacientului). Aceasta presupune determinarea intensităţii durerii, căutarea etiologiei, un plan terapeutic eficace şi tentative repetate de evaluare a durerii în cursul intervenţiilor antalgice.
- Marea majoritate a durerilor din cancer pot fi bine controlate prin utilizarea judicioasă de către majoritatea terapeuţilor a mijloacelor terapeutice disponibile actual, acestea incluzând: analgezicele non-opioide, cele opioide, medicaţia adjuvantă, terapiile antineoplazice, modalităţile non-farmacologice şi tehnicile non-invazive neurostimulatorii. Anestezia regională şi procedurile neurochirurgicale pot fi utilizate la pacienţii ce continuă să prezinte durere după eşecul terapiilor analgezice farmacologice. Exemple de astfel de situaţii particulare sunt: durerea din cancerul pancreatic, durerea toracică, durerea neuropatică episodică sau incidentală, cu lezarea funcţiilor cognitive sau a capacităţilor de comunicare, sau cu un istoric de abuz de analgezice.
- Durerea canceroasă rămâne netratată satisfăcător în cele mai multe situaţii, deşi, teoretic, mijloacele terapeutice actuale ar permite rezultate excelente la aproape 95% dintre pacienţi.

Normele de tratament optim al durerii neoplazice sunt în continuă schimbare. Oportunitatea de a trata durerea în cadrul unei echipe pluridisciplinare (clinicieni, farmacist, asistente) deschide calea unui abord mai eficace.

De altfel, în strategia American Society of Clinical Oncology (ASCO) este notat că „pacienţii cu cancer au dreptul la un tratament eficace al durerii" şi că „evaluarea şi tratamentul durerii canceroase sunt parte integrantă a responsabilităţilor unui terapeut".

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **American Cancer Pain Society** – *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain.* 4th Edition, 1999:1-64
2. **Bozzetti F, Miotti D** – *Controllo del dolore*, în: Bonadonna G (ed.): *Medicina Oncologica.* Settima Edizione, Masson, Milano 2003: 1605-1625.
3. **Cherny NI, Portenoy R.K.** – *The Management of Cancer Pain.* CA Cancer J. Clin 1994; 44: 262- 303.
4. **Ferrell B.** – *Pain Management*, în: Pollock R (ed.): *Manual of Clinical Oncology.* 7th Edition, Wiley-Liss 1999:745-775
5. **Foley KM** – *Management of Cancer Pain*, în: DeVita VT Jr. (ed.): *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 7th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 2615-2649.
6. **Grossman SA, Sheilder VR** – *Cancer Pain*, în: Abeloff MD, Armitage JO (eds): *Clinical Oncology.* 2nd Edition, Churchill-Livingstone, New York 2000:539-554.
7. **Grossmann SA, Sheidler VR** – *Pain*, în: Abeloff MD (ed): *Clinical Oncology.* 1st Edition, Churchill Livingstone, New York, 1995: 357-371.
8. **Grossmann SA, Benedetti C, Payne R et al.** – *NCCN Practice Guidelines For Cancer Pain.* Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.2.2005.
9. **Hawthorn J** – *Management of Cancer Pain.* Glaxo Wellcome Australia Ltd. CAN 1996.
10. **Lupşa Romanţa, Csongor C** – *Îngrijirea paliativă în practica medicală.* Ed. Alutus, Miercurea Ciuc, 2003.
11. **MIMS** – *Handbook of Pain Management.* NAPP Pharmaceuticals Limited 2003.
12. **Preiss J** – *Pain Treatment.* In Preiss J, Dornoff W, Hagmann V, Schneider A (eds.): *Cancer Treatment: Pocket Guide*, W. Zuckschwerdt Publishers Ltd., Munich 2000:264-266.
13. **Miron L** – *Tratamentul durerii în cancer*, în: Miron L, Miron Ingrith (eds.): *Chimioterapia cancerului: principii şi practică.* Editura „Kolos", Iaşi 2005:1019-1054.
14. **Munglu OC** – *Algeziologie specială.* Editura Polirom, 1999.
15. **Twycross R, Wilcock A** – *Controlul simptomelor în cancerul avansat*, trad, Găsdoiu C, Moşoiu Daniela, Asociaţia Naţională de Îngrijiri Paliative, Braşov 2003
16. **Weinstein SM, Lawrence RC** – *Pain management*, în: Pazdur R (ed.): *Cancer: A Multidisciplinary Approach*, PPR Huntington, New York 1998, 671-693.
17. **Weinstein AM, Anderson PR, Yask AW, Driver L** – *Pain management*, în: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ et al (eds): *Cancer management: a multidisciplinary approach.* 8th Edition, CMP Oncology, New York 2004: 837-856.
18. **Woodruff R** – *Cancer Pain.* Asperula Pty Ltd., Melbourne 1997.
19. **Weissman DE et al.** – *Handbook of Cancer Pain Management.* 4th Edition, Madisson: Wisconsin Cancer Pain Initiative, 1993.
20. Jost LM et al. – *ESMO Minimal Clinical Recommendations for the Management of Cancer Pain*, Annals of Oncology 2005, 16 (Supplement 1): i83–i85,

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA OPIOIDĂ – SPERANŢĂ ÎN TERAPIA DURERII NECANCEROASE

Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu

INTRODUCERE

Durerea viscerală este una din cele mai comune forme de durere şi totodată unul din cele mai frecvente motive pentru care pacientul solicită asistenţa medicală.

Atât durerea viscerală acută cât şi cea cronică exercită influenţe negative asupra stării generale a pacientului, asupra stării psihice, a vieţii de familie, a activităţilor sociale şi profesionale. Ea este constatată şi tratată de către diverşi specialişti, care însă frecvent prezintă abordări diferite în ceea ce priveşte managementul său. Acest fapt are ca rezultat adesea un tratament nesatisfăcător al durerii viscerale.

Revenirea la starea normală, a pacientului care a suferit de durere, este lentă şi destul de dificilă, de cele mai multe ori producând modificări dramatice ale calităţii vieţii sale. Toate aceste situaţii au ca repercusiune afectarea costurilor sociale.

Obiectivele medicului sunt acelea de a găsi cele mai eficiente scheme terapeutice, individualizate pentru fiecare pacient, care să aibă ca rezultat, îmbunătăţirea calităţii vieţii, pentru o bună integrare în familie şi societate.

Durerea viscerală în special cea cronică, are un puternic impact asupra pacientului, deoarece se asociază deseori de modificări neurovegetative intense, stress emoţional, depresie, tulburări de somn şi apetit, probleme sexuale. În aceste condiţii managementul durerii trebuie să fie focalizat pe toate aceste multiple aspecte, să fie comprehensiv şi multidisciplinar.

SCARA ANALGEZICĂ A DURERII

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a elaborat în 1986 un plan detaliat şi precis de management al durerii, intitulat *„scara analgezică a durerii"*, utilizat în special pentru durerea neoplazică, dar care este perfect valabil şi pentru durerea viscerală.

Acesta indică asociaţiile medicamentoase care trebuie realizate corespunzător variatelor niveluri de durere, precum şi situaţiile în care pot fi indicate în terapie analgezicele opioide.

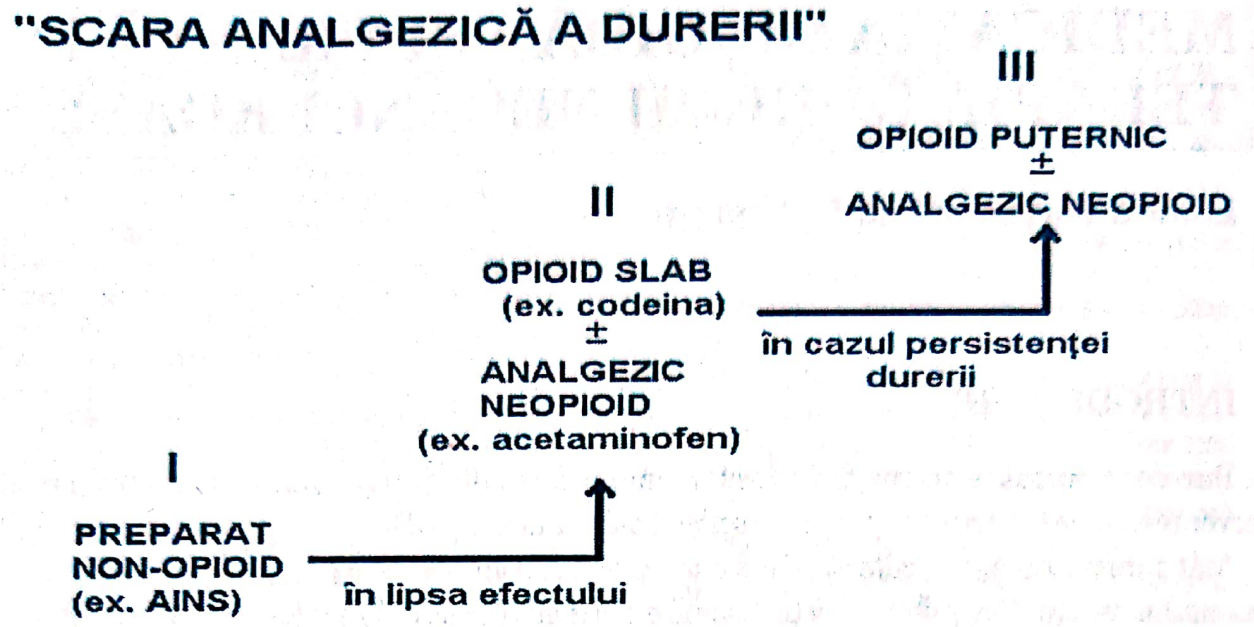
În conformitate cu specificaţiile OMS, prevenirea apariţiei, precum şi tratamentul agresiv al durerii va avea beneficii semnificative pentru pacient, contribuind la revenirea rapidă şi scurtarea perioadei de spitalizare.

ANALGEZICELE OPIOIDE ÎN TERAPIA DURERII

Date generale

Opioidele reprezintă medicaţia simptomatică indicată în orice tip de durere severă, cu eficacitate deosebită în durerea viscerală: ischemică, în durerea abdominală şi pelvină, în durerea postoperatorie

Scanned with OKEN Scanner



şi în durerea neoplazică. Medicaţia opioidă se foloseşte în cazul durerilor neoplazice dar şi în durerile moderate şi severe, în special cele care nu răspund la medicaţia analgezică din treptele I şi II şi la asocierea sa cu spasmolitice şi/sau cu medicaţie psihotropă.

Analgezicele opioide reprezintă clasa de substanţe cu efectele cele mai evidente şi rapide în tratamentul durerii viscerale nencanceroase: durerea din infarctul de miocard, durerea din colica renală, durerile ginecologice şi cele obstetricale, precum şi în durerile intense postoperatorii.

Marele dezavantaj al utilizării de lungă durată, în tratamentul durerii cronice a acestora, este riscul instalării dependenţei şi addicţiei, ca urmare, există o adevărată „opiofobie" manifestată: atât la pacient, căruia îi este frică de folosirea lor; cât şi la medic, care este îngrijorat de posibilitatea apariţiei addicţiei şi chiar la farmacist, în legătură cu eliberarea reţetei care necesită un regim special. Acest fenomen, căruia i se adaugă şi reglementările legislative din ţara noastră, conduce la utilizarea limitată a opioidelor în managementul durerii.

Efectul analgezic al substanţelor din această clasă este variabil, fiind influenţat de factori multipli, ce includ afinitatea pentru situsul de legare a receptorilor specifici; activitatea intrinsecă a receptorilor, farmacocinetica şi farmacodinamia agenţilor farmacologici. Legarea de receptorii m (m_1 şi m_2) produce euforie şi totodată şi efectul analgezic, dar şi depresie respiratorie, mioză şi reducerea motilităţii gastrointestinale.

Aspecte particulare ale utilizării de opioide în ţara noastră

Din păcate la noi în ţară utilizarea analgezicelor opioide, este limitată în cea mai mare parte doar pentru tratamentul durerii la pacienţii neoplazici. Este cunoscut faptul că administrarea opiopidelor la pacienţii cu durere cronică nu produce dependenţă psihică, atât timp cât se are în vedere administrarea dozelor cu care se calmează durerea.

Utilizarea prelungită la pacienţii cu durere visceralã necanceroasă rămâne încă controversată. Se menţionează însă, numeroase situaţii şi experimente clinice, în care sub supraveghere strictă, la cazuri selecţionate, folosirea terapiei opioide de lungă durată, poate aduce importante beneficii terapeutice. Astfel de pacienţi, sunt cei care nu dezvoltă o toleranţă semnificativă şi rămân la o doză constantă de opiaceu, o lungă perioadă de timp, cu efecte adverse minime în aceste condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIDE			
EXPERIMENTAL		CLINIC	
Modele experimentale de durere viscerală	**Bibliografie**	**Studii clinice în durerea viscerală**	**Bibliografie**
instilarea a unui agent iritant la nivelul colonului la şobolani- morfina, agonişti k opioizi- efecte antinociceptive	Miampamba M. et al., 1994 Sengupta, J.N. et al., 1999	fedotozina efecte antinociceptive la pacienţi cu tulburări funcţionale gastrointestinale	Riviere P.J., 1997
distensia duodenală cu balonaş, a intestinului, colorectală- morfina şi tramadolul efecte antinociceptive	Bueno L. et al., 1997 Danzebrink R.M. et al., 1995; Traub R.J. et al., 1995	asimadolina efecte antinociceptive la pacienţi cu tulburări funcţionale gastrointestinale	Delgado-Aros et al., 2002
distensia tractului urinar prin ligatura ureter – morfina efecte antinociceptive	Su X. et al., 1997	morfina eficace în durerea postoperatorie vezicală	Duckett, J.W. et al., 1997
modelul colicii ureterale Modelul Albe-Fessard	Giamberardino M.A. et al., 1990	sufentanil eficace în ligatura laparaoscopică de trompe uterine	Rorarius, M. et al., 1999
distensia vaginală sau uterină- agonişti k opioizi periferici efecte antinociceptive	Sandner-Kiesling A. et al., 2002	oxycodona eficace în durerea din pancreatita cronică	Eisenach, J.C. et al., 2003
modelul cistitei inflamatorii cu ciclofosfamidă- morfina efecte antinociceptive	Westropp J.L., 2002	alvimopan antagonist ? efecte antinociceptive în ileusul postoperator	Taguchi A. et al., 2001
studii pe şoareci knockout (cu lipsa diferitelor subtipuri de receptori opioizi)	Mitolo-Chieppa D. et al., 2002	naloxonul efecte antinociceptive în tulburări funcţionale gastrointestinale	Varghese T., 2002

Ţinând cont de toate aceste probleme, informând şi atenţionând pacienţii despre riscul apariţiei addicţiei, având acordul lor şi după o supraveghere de probă, folosirea opioidelor poate constitui, o parte importantă din programul de management al diferitelor tipuri de durere viscerală.

Descoperirea opioidelor cu acţiune predominant periferică reduce mult efectele adverse, în special cele legate de posibilitatea apariţiei addicţiei.

Opioide selective în terapia durerii necanceroase

Date experimentale şi clinice

Date din literatură evidenţiază faptul că o serie de agonişti opioizi selectivi periferici manifestă acţiune antinociceptivă, pe modele experimentale de durere viscerală dar şi în cadrul unor studii clinice. Astfel s-a demonstrat efectul analgezic a unor astfel de substanţe în durerea necanceroasă din tulburările funcţionale gastrointestinale (sindrom de colon iritabil, sindroame dispeptice), pancreatită, dismenoree şi alte afecţiuni în sfera pelvină. (Riviere P.J.M., 2004)

Utilizarea clinică a opioidelor în durerea viscerală

Unele din cele mai utilizate opioide în terapie au fost: *loperamidul* (Imodium®) şi *trimebutina* (Debridat®).

Loperamidul a fost folosit iniţial ca antidiareic, având efecte predominant periferice deoarece nu traversează bariera hematoencefalică. Este demonstrată eficacitatea sa în IBS cu predominenţă a diareei, însă în ceea ce priveşte capacitatea sa analgezică, aceasta rămâne încă discutabilă. (Efskind P.S. et al., 1996) Totuşi se constată faptul că normalizarea tranzitului intestinal, poate conduce în final, la ameliorarea durerii abdominale. Pe de altă parte există studii experimentale care

Scanned with OKEN Scanner

demonstrează efectele antinociceptive ale loperamidului în durerea de tip inflamator, prin acţiune agonistă periferică selectivă în special pe subtipul ì de receptori opioizi. (DeHaven-Hudkins D.L. et al., 1999) (Nozaki-Taguchi N. et al., 1999)

Studii clinice la pacienţi cu diferite afecţiuni funcţionale gastrointestinale insoţite de durere relevă acţiuni favorabile ale trimebutinei în ameliorarea simptomatologiei. Cercetări aprofundate au dus la constatarea că aceasta stimulează motilitatea intestinului subţire, atât în prezenţa cât şi în absenţa alimentelor, dar inhibă motilitatea colonului. De asemenea creşte pragul nociceptiv diminuând hiperalgezia intestinală. (Boivin M., 2000)

Cercetând literatura am constatat faptul că utilizarea agoniştilor k opioizi este în mare vogă în prezent, o serie de compuşi aflându-se deja în studii clinice la pacienţi cu durere viscerală. Avantajul utilizării terapeutice a agoniştilor k opioizi este reprezentat pe de o parte de acţiunea ţintită a acestor compuşi pe receptorii k opioizi, situaţi la nivelul diferitelor viscere, iar pe de altă parte de riscul scăzut de depresie respiratorie şi de dependenţă psihice. Se pare că mecanismul de acţiune a acestor substanţe este complex incluzând pe lângă acţiunea de stimulare k opioidă selectivă şi cea la nivelul canalelor de sodiu voltaj dependente de la nivelul aferenţelor senzoriale primare. Producerea disforiei rămâne principalul dezavantaj al utilizării acestor opioide k selective. (Mungiu O.C., 2002) (Stein C. et al., 2003)

Folosirea ca analgezice în durerea viscerală a agoniştilor k opioizi cei mai cunoscuţi butorfanolul şi nalbufina este limitată datorită efectelor adverse severe, datorate acţiunii lor centrale.

Unul din opioidele cu eficacitate superioară morfinei în terapia durerii viscerale moderate sau severe, s-a dovedit a fi oxicodona (OxyContin®), efectele sale datorându-se, se pare acţiunii predominante de agonist k opioid. Este eficace în ameliorarea durerii din pancreatita acută în cazurile de rezistenţă la morfină sau alte analgezice. (Ross et al., 1997) (Eisenach, J.C. et al., 2003)

Studii clinice diverse arată faptul că deosebit de eficace în combaterea durerii din sindromul de colon iritabil (IBS) se dovedeşte a fi *fedotozina*, agonist selectiv k periferic, la nivelul aferenţelor senzoriale digestive nonvagale. Aceasta reduce reflexele nociceptive atât în condiţii fiziologice cât şi patologice (precum distensia, inflamaţia intestinului şi iritaţia chimică a peritoneului) (Gebhart G.F. et al., 2000)

De asemenea blochează mesajele nociceptive, previne eliberarea peptidelor proalgogene şi creşte pragul senzorial la distensie, la pacientul cu IBS, fără a modifica însă proprietăţile elastice ale peretelui şi fără a afecta complianţa colonului (Tarţău L., 2004)

Cercetări electrofiziologice evidenţiază faptul că fedotozina alterează procesarea senzaţiilor dureroase la nivelul aferenţelor intestinale precum şi percepţia centrală a stimulilor intestinali (Riviere P.J. et al., 1997)

Date recente sugerează că unul din efectele sale periferice, se manifestă la nivelul ganglionului rădăcinii dorsale, ceea ce are ca rezultat: inhibarea reflexului cologastric, ameliorarea durerii abdominale şi a manifestărilor dispeptice la pacientul cu IBS; (Delvaux M. et al., 2001)

De curând a fost introdus un nou opioid agonist k_1 periferic, *asimadolina* (Delgado-Aros et al., 2002), care reduce tonusul colonului, fără a modifica complianţa sau tranzitul intestinal, fiind indicat ca analgezic în IBS cu exacerbări postprandiale.

Există evidenţe în ceeaa ce priveşte efecte antihiperalgezice manifestate de o serie de substanţe cu acţiune antagonistă pe receptorii opioizi.

În mod surprinzător am găsit în literatură comunicări legate de faptul că *naloxonul*, un antagonist opioid neselectiv, manifestă evidente efecte antinociceptive, ameliorând durerea în diferite afecţiuni funcţionale gastrointestinale: sindromul colonului iritabil, pseudoobstrucţia intestinului subţire, constipaţia funcţională. (Varghese T., 2002)

Scanned with OKEN Scanner

Un progres în terapia durerii abdominale cu opioide selective periferice, îl constă introducerea în terapia tulburărilor funcţionale gastrointestinale a *alvimopanului*, derivat hidroxifenilpiperidinic, antagonist m, cu strictă specificitate gastrointestinală. (Azodo I.A., 2002)

Cercetările clinice au demonstrat faptul că utilizarea sa prezintă următoarele avantaje, spre deosebire de celelalte opioide cu acţiune periferică: are administrare orală (fiind condiţionat sub formă de capsule conţinând 1 mg sau 6 mg alvimopan), are acţiune de lungă durată şi efecte analgezice de 8 ori mai puternice decât naloxonul. În plus nu traversează bariera hematoencefalică şi ca atare nu induce apariţia dependenţei.

Este indicat în dureri abdominale acute şi cronice, în special în cazuri care nu răspund la terapia clasică. (Schmidt W.K., 2001)

Se utilizează de elecţie în ileusul postoperator, pentru prevenirea sau înlăturarea efectelor gastrointestinale ale morfinei, deoarece nu declanşează sindrom de abstinenţă şi nu influenţează analgezia produsă de aceasta. (Akca O., 2002)

În patologia medicală durerea pelvină necanceroasă este prezentă predominant la femei (durerea menstruală, durerea la naştere, durerea pelvină postmenopauză), dar un procent mare îl deţine durerea din colica renală care afectează deopotrivă ambele sexe. Terapia modernă a durerii pelvine, menţionată în literatură presupune în cazul durerii de intensitate moderată sau medie sau în situaţiile de lipsă de răspuns la medicaţia analgezică neopioidă presupune administrarea analgezicelor opioide în mod gradat începând cu analgezicele opioide slabe, care pot fi asociate cu analgezice-antipiretice sau cu AINS, cu medicaţie spasmolitică şi/sau cu antidepresivă. (Oosterlinck W. et al., 2001)

BIBLIOGRAFIE

1. **Akça O.,** – Use of selective opiate receptor inhibitors to prevent postoperative ileus, Minerva Anestesiol., 2002, 68: 162-5.
2. **Azodo I.A.,** – Alvimopan, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2002, 3 (10): 1496-501.
3. **Boivin M.,** – Effect of trimebutine on the visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome (IBS), Pain in Europe III, EFIC 2000, Nice, France, September 26-29, 2000. Abstracts book, p. 255. 19.
4. **Bueno L. et al.,** – Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: From basic to clinical investigations, Gastroenterology 1997, 112 : 1714-1743.
5. **Danzebrink R.M. et al.,** – Spinal mu and delta but not kappa opioid receptor agonists attenuate responses to noxious colorectal distention in the rat, Pain, 1995, 63: 39-47.
6. **DeHaven-Hudkins D.L. et al.,** – Loperamide, an opioid antihyperalgesic agent with peripheral selectivity, J. Pharmacol. Exp. Ther, 1999, 298 (1): 494-502.
7. **Delgado-Aros S. et al.,** – The kappa-opioid agonist asimadoline decreases satiety and fasting colonic tone in humans, Gastroenterology, 2002, 122: A-59. [Abstract #496]
8. **Delvaux M.,** – Pharmacology and clinical experience with fedotozine, Expert Opin. Investig. Drugs, 2001; 10(1): 97-110.
9. **Duckett, J.W., et al.** – Intravesical morphine analgesia after bladder surgery. J. Urol. 157, 1407-1409 (1997).
10. **Efskind P.S. et al.,** – A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome, Scand J Gastroenterol, 1996, 31: 463-8.
11. **Eisenach, J.C. et al.,** – Analgesia from a peripherally active -opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. Pain 101, 2003, 89-95.
12. **Gebhart G.F. et al.,** – Peripheral opioid modulation of visceral pain, Ann. N Y Acad. Sci., 2000, 909:41-50.
13. **Giambernardino M.A. et al.,** – Comparison of the effect of ureteral calculosis and occlusion muscular sensitivity to painful stimulation in rats, Pain, 1990, 43: 227-234.
14. **Miampamba M. et al.,** – Inflammation of the colonic wall induced by formalin as a model of acute visceral pain, Pain, 1994, 57: 327-334.
15. **Mitolo-Chieppa D. et al.,** – Involvment of – opioid receptors in peripheral response to nerve stimulation in – opioid receptor knockout mice, Autonomic& Autacoid Pharmacology, 2002, volume 22, pp. 233.
16. **Mungiu O.C. sub redacţia,** – Tratat de Algeziologie, Ed. Polirom, 2002.
17. **Nozaki-Taguchi N. et al.,** – Characterization of the antihyperalgesic action of a novel peripheral Mu-opioid receptor agonist- Loperamide, Anesthesiology, 1999, 90: 225-234.
18. **Oosterlinck W. et al.,** – The pain cycle: implications for the diagnosis and treatment of pelvic pain syndromes., International Urogynecology Journal, 2001, 12: 9-14.
19. **Riviere P.J.M.,** – Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain, Br. J. Pharmacol., 2004, 141: 1331-1334.
20. **Rorarius, M. et al.** – Peripherally administered sufentanil inhibits pain perception after postpartum tubal ligation. Pain 79, 83-88 (1999).

Scanned with OKEN Scanner

21. **Ross et al.** – The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be k-opioid receptor mediated. Pain, 1997, 73: 151-7.
22. **Sandner-Kiesling A. et al.**, – Effect of kappa opioid agonists on visceral nociception induced by uterine cervical distension in rats, Pain, 2002, Vol. 96 (1-2) pp. 13-22.
23. **Schmidt W.K.**, – Alvimopan* (ADL 8-2698) is a novel peripheral opioid antagonist, Am. J. Surg., 2001, 182: 27S-38S.
24. **Sengupta, J.N. et al.**, – Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. Pain 79, 1999, 175-185.
25. **Stein C. et al.**, – Attacking Pain At Its Source: New Perspectives on Opioids, Nature Medicine, 2003, 9(8):1003-1008.
26. **Su X. et al.**, – Effects of opioids on mechanosensitive pelvic nerve afferents of the rats., in: Jensen T.S. et al. eds., *Progress in pain research and management*, vol. 8, Proceeding of the 8-th World Congress on Pain, IASP Press, Seattle, 1997.
27. **Taguchi, A. et al.** – Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. N. Engl. J. Med. 345, 935-940 (2001).
28. **Tarţău L., Mungiu O.C.**, – Farmacoterapia durerii viscerale, ed. EditDAN, 2004.
29. **Traub R.J. et al.**, – Attenuation of c-Fos expression in the rat lumbosacral spinal cord by morphine or tramadol following noxious colorectal distention, Brain Res., 1995, 701: 175-182.
30. **Varghese T.**, – Prokinetic Agents in Gastrointestinal Diseases, Frontiers in Gastrointestinal Research, No: 20, *Advances in Drug Therapy*, Scarpignato ed., New York, 2002.
31. **Westropp J.L.**, – In vivo models of interstitial cystitis, J. Urol., 2002, 167(2 Pt 1): 694-702.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL COMPLEX AL DURERII LA COPIL

Ingrid Miron

DATE TEORETICE

Sugarul şi copilul de la cele mai mici vârste simte durerea. S-a demonstrat ca până şi prematurii de grad mare au componente morfo-funcţionale care să le permită să simtă durerea nociceptivă la stress. Mielinizarea completă a căilor durerii spre trunchiul cerebral şi talamus se realizează până în 30 săptămâni de gestaţie, de la talamus la cortex până în 37 de săptămâni. La 20 de săptămâni de gestaţie sunt prezente terminaţiile nociceptive cutanate şi mucoase, iar căile inhibitorii se dezvoltă după naştere. Copii nu tolerează durerea mai uşor ca adulţii, iar toleranţa lor creşte cu vârsta, ei pot arăta pe scala adaptată vârstei nivelul durerii după 3 ani de viată, dar nu spun întotdeauna adevărul despre durere, deoarece presupun că adulţii cunosc amănuntele despre ceea ce li se întâmplă.pacienţii pediatrici nu se pot obişnui cu procedurile dureroase şi manifestă tulburări severe de comportament.

Durerea in bolile hematologice si oncologice ale copilului este un capitol al cărei practică reprezintă o provocare terapeutică majoră.Terapia ei este integrată în toate protocoalele moderne care privesc aceste boli.Una dintre cele mai dificile încercări terapeutice este managementul durerii canceroase, îndeosebi al durerii bolnavului terminal. Pentru a realiza în condiţii optime terapia este necesară pe de o parte înţelegerea biologiei vârstelor copilului şi adolescentului, iar pe de alta cunoaşterea evoluţiei naturale a bolilor maligne, a efectelor secundare ale procedurilor, ale citostaticelor, durerea provenind prin multiple mecanisme.

DEFINIŢIE

The International Association for Study of Pain (1986) defineşte durerea ca o *„experienţă senzorială şi emoţională asociată cu o leziune tisulară actuală sau potenţială sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni"*. Această definiţie pune accentul pe latura multidimensională a durerii ca o experienţă individuală ce include aspecte fizice şi psihosociale. Durerea este întotdeauna subiectivă.

O definiţie mai practică este: *durerea este ceea ce pacientul spune că îl doare, fiind ceea ce pacientul descrie şi nu ceea ce alţii cred că ar putea fi.*

PREVALENŢĂ, SEVERITATE, RISCURILE DE DURERE

Majoritatea pacienţilor cu cancere avansate şi 60-80% din pacienţii cu orice stadiu de cancer prezintă durere importantă.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a apreciat că 25% din toţi pacienţii cu cancer mor cu durere netratată. Conform unui studiu publicat în 1985 de J.J. Bonica, durerea este prezentă la circa 50% din pacienţii cu cancer şi creşte la 70% în fazele avansate de boală. Majoritatea pacienţilor cu

Scanned with OKEN Scanner

cancer în stadiile terminale necesită tratamentul specializat al durerii. Durerea este şi o problemă pentru numeroşi pacienţi în stadiile iniţiale de boală. Calitatea vieţii unor pacienţi cu speranţă de viaţă de luni, ani sau decenii poate fi compromisă de prezenţa durerii insuficient controlate. După unele date, circa 60% din copiii cu boală metastatică prezintă durere subdiagnosticată şi subtratată, iar din aceştia, 1/3 prezintă durere severă ce amputează sever calitatea vieţii.[1] Copiii, pacienţii din clasele sociale defavorizate, femeile şi vârstnicii prezintă un risc crescut de durere insuficient tratată.

Durerea datorată progresiei tumorale poate fi de natură osoasă, atunci când fie malignitatea are sediul primar la nivelul osului, fie, mai frecvent, când există determinări metastatice osoase secundare (osteosarcoame, sarcoame Ewing şi PNET osos, metastaze de neuroblastoame, sarcoame, carcinoame, dureri osoase din infiltraţiile leucemice şi limfoame), dureri din osteoporoza cortizonică.

Durerea prin compresiunea spinală (neuroblastom intraspinal, meduloblastoame, astrocitoame, glioame).

Durerea dată de diversele proceduri terapeutice: chirurgie, abord venos, puncţii lombare, puncţii şi biopsii medulare, puncţii transcutanate de organ,

Durerea ca efect secundar al terapiei citostatice: mucozite (la metotrexat, ciclofosfamidă, ARA-C), dureri de tip flebitic prin administrarea unui citostatic pe o venă periferică, cu o osmolaritate mare, dureri asociate vomismentelor incoercibile la citostatice puternic antiemetice (ciclofosfamida, dacarbazina, cisplatinul), dureri prin gastrita asociată corticoterapiei orale agresive la doze mari şi pe termen lung, dureri din cistita chimică, secundară administrării de ciclofosfamidă şi ifosfamidă, dureri neuropatice datorate alcaloizilor de vinca (vincristină, vinblastină)[2]

Dureri secundare tip fantomă din amputaţiile unui membru în neoplazii osoase (osteosarcoame, Ewing osos, PNET).

Tabelul 1
Tipuri de durere neoplazică

Localizări ale durerii
1. *Datorate bolii*
‘ interesare tumorală osoasă
‘ interesare tumorală a ţesuturilor moi
‘ interesare tumorală a viscerelor
‘ interesare tumorală a SN central sau SN periferic, inclusiv compresia medulară
2. *Datorate tratamentului:*
‘ durere postoparatorie
‘ dermatită radioindusă
‘ gastrită post sindrom emetic important
‘ cefaleea prelungită post puncţie lombară şi administrare de chimioterapice intratraheidian
‘ modificări osoase corticoinduse
‘ dureri neuropatice (dureri fantomă ale membrului şi neuropatia indusă de medicamente)
‘ infecţii
‘ mucozită
‘ alte alterări ale mucoaselor produse de citostatice
3. *Datorate procedurilor*
‘ teste prelevate din pulpa degetelor
‘ puncţii venoase
‘ injecţii
‘ puncţii lombare
‘ aspiraţii şi biopsii medulare
4. *Incidentală:*
‘ traumatică
‘ alte dureri pediatrice

Scanned with OKEN Scanner

TIPURI DE DURERE

Durerea acută apare ca şi consecinţă a acţiunii unui factor asupra organismului şi dispare odată cu încetarea acesteia. Ea este asociată uneori, dar nu obligatoriu de semne fizice obiective ale activităţii SN autonom. Ea semnalează un eveniment nociceptiv specific şi este autolimitată.

Durerea cronică este rareori asociată cu semn din partea SN simpatic, recunoaşterea ei pentru clinicianul neexperimentat fiind mult mai dificilă, semnele obiective sunt mult mai discrete, adeseori pacientul pare „normal" (American Pain Society, 1999*). Durerea cronică duce la consecinţe grave sociale şi emoţionale ale pacienţilor si familiilor prin dizabilităţile create, ea e rezultatul unei integrări dinamice a variatelor procese biologice, factorilor psihologici, şi contextuali de mediu.*

Acestă categorie consistă din durere persistentă şi recurentă, cu fluctuaţii în severitate, tip, regularitate, şi predictabilitate, poate aparea în una sau mai multe regiuni, poate interesa unul sau mai multe organe sau sisteme. Stimularea nociceptivă continuă a organelor sensibilizează SN central şi periferic ducând la modificări neuroanatomice, neurochimice, and neurofiziologice[4]. Dihotomia organic-anorganic nu îşi mai are rostul când apreciem acest tip de durere pentru că toate durerile sunt asociate cu modificări neurosenzoriale. A absolutiza unul sau altul dintre concepte poate duce fie la supramedicaţie, investigaţii, proceduri, intervenţii inutile, fie la necunoaşterea achiziţiilor din experienţele multidimensionale ale copilului şi adolescentului, care au suport neurofiziologic[6].

The International Association for the Study of Pain (IASP) divide durerea cronică în sub 1 lună, de la 1 la 6 luni şi peste 6 luni (Task Force on Taxonomy, 1994). Deşi înainte se recunoştea ca limită durata de 6 luni, **actualmente se consideră că elementele cheie ale diagnosticului apar cu mult mai devreme**. Durerea cronică poate începe ca şi acută, dar continuă peste timpul normal aşteptat de rezoluţie al acesteia, sau capătă character recurenţial.

EVALUAREA DURERII NEOPLAZICE

Evaluarea durerii este indispensabilă pentru obţinerea unei analgezii satisfăcătoare şi cuprinde şase principii de bază[7]:

1. durerea este un simptom subiectiv, are intensitatea şi caracterul descris de bolnav;
2. durerea trebuie investigată cu atenţie: anamneză, examinare, investigaţii clinice şi paraclinice;
3. trebuie investigată fiecare localizare şi tip de durere relatat de pacient;
4. trebuie cunoscută extinderea reală a bolii de bază;
5. trebuie investigaţi toţi factorii care influenţează percepţia durerii: psihici, sociali, culturali, spirituali;
6. periodic, durerea trebuie reevaluată.

Examenul algeziologic va trebui să cuprindă:

– O anamneză atentă cu privire la evoluţia bolii neoplazice şi a terapiei deja efectuate; anamneza algeziologică presupune identificarea datelor semnificative: istoria durerii, caracteristicile sale (intensitate, calitate, incidenţă), în momentele iniţiale şi în momentul vizitelor ulterioare, factorii agravanţi, orarul durerii şi limitările funcţionale derivate; va trebui menţionată fiecare terapie antalgică urmată, cu sau fără succes, încercând să se precizeze cauza „lipsei de succes" (datorită efectelor secundare sau acţiunii antalgice necorespunzătoare).

– Masurarea intensităţii durerii în pediatrie a progresat substanţial, îndeosebi în ultima decadă şi rezultatele sunt validate, atât prin mijloace obiective cât şi subiective. [5]

Obiective studiului durerii sunt:

– Detectarea prezenţei durerii

Scanned with OKEN Scanner

– Estimarea impactului asupra copilului
– Cuantificarea terapiei

MIJLOACE OBIECTIVE DE DETECTARE A DURERII.

Tabel 2.
Mijloace obiective de detectare a durerii:

• Studierea comportamentului
(i) Expresia faciesului
(ii) Mişcările corpului
(iii) Statusul comportamental
(iv) Plânsul
• Studiul parametrilor
(i) Cardiorespiratorii
(ii) Hormonali şi răspunsul neurochimic
Creşterea adrenalinei, noradrenalinei, cortizonului, glucagonului, aldosteronului, reninei şi a metaboliţilor glucoză, lactat, piruvat.

Durerea rămîne şi la copil un concept multidimensional care cuprinde: discriminare senzorială, evaluare cognitivă şi motivare afectivă şi de aceea este dificil de măsurat implicând aspecte somatice, psiho-intelectuale complexe.[12] Relaţia durere-funcţionalitate – calitatea vieţii nu este lineară. Cele 4 semne obiective vitale: puls, tensiune, temperatură, TA sunt însoţite de al V-lea „semn vital", subiectiv.

Au fost propuse multiple scale în aprecierea durerii la copil şi chiar dacă unele dintre ele îşi pot găsi utilizare practică, nici una nu reuşeşte să cuprindă infailibil toate aspectele acestui fenomen, decât utilizate în combinaţie cu alte metode.

- **Unidimensională:**

Vizual analogă
Numerică
Verbală (categorică)

- **Auxiliară unidimensională**

Scala de disparitie a durerii
Satisfactia pacientului
Indexul managementului durerii

- **Multidimensională**

Chestionarul McGill pentru durere
Memorial Pain Assessment Card
Wisconsin Brief Pain Questionnaire,
Chestionarul Sint Antoine:

- **Comportamentală**

Scala de confort

- **Calitatea vietii**

Indexul de functionalitate in cancer
Scala Spitzer
Lista de simptome de la Rotterdam
European QLQ-C30
Functional Assessment of Cancer Therapy
Edmonton Symptom Assessment System

Scanned with OKEN Scanner

Scala unidimensionala poate fi numerică, analogă, verbală, dacă pacientul are noţiunea proporţiilor. Vârstele mici pot fi apreciate prin scala Wong-Baker a faciesurilor:

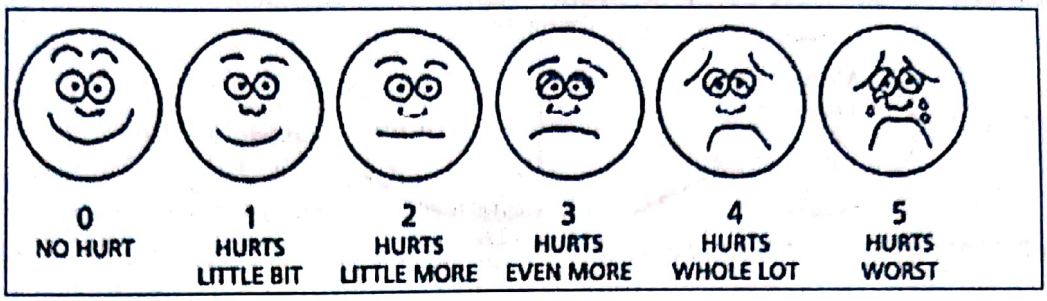


Figura1.
Scala Wong-Baker a faciesurilor:

La copiii mari şi adolescenţi se utilizează scale de autoevaluare (tabel 3).

Tabelul 3
Autoevaluarea durerii de către pacienţi (INSTRUMENTE)

Masura	Descriere	Vârsta	Avantaje	Dezavantaje
Scala faciesului	Indică intensitatea durerii	6-8 ani	Permite o testare/retestare fiabile	Validitate incompletă
Visual Analog	Linie verticală cu repere numerice	Peste 5 ani	Credibilă, validă, versatilă	Subiectul trebuie sa aibă noţiuni de proporţionalitate
Scala de mimica a durerii	6 fotografii de copii cu durere	3-12 ani	Prezentare descriptivă şi numerică	Trebuie să înţeleagă conceptul
Jumalul durerii	Apreciere numerică a intensităţii în activităţi, medicaţie, etc	Adolescent Adult	Folositor , stabileşte felul durerii, se învaţă strategii terapeutice	Trebuie tenacitate

Scala vizual analogă şi a faciesurilor sunt cele mai obişnuite instrumente de măsurare prin autoevaluare a durerii.[11] Această autoevaluare permite determinarea factorilor a-gravanţi sau precipitanţi la adolescent şi copilul mare., creând concomitent premizele unei complianţe mai ridicate pentru regimurile terapeutice. Copilul mare şi adolescen-tul este încurajat să scrie un jurnal zilnic al durerii, după care putem măsura toleranţa la durere şi capacitatea de a coopera cu factorii de îngrijire.

Alături de intensitatea durerii se va insista asupra *sediului* de apariţie, a *condiţiilor de dispariţie* a durerii, a *caracteristicilor temporale* (continuitate, caractere, ritm diurn).

Se va preciza impactul durerii asupra calitaţii vieţii ca indicatori fiind folosiţi orele necesare pentru dormit, posibilitatea desfăşurării unor activităţi, interferenţa durerii cu activitatea şcolară, cu obiceiurile şi activitatea socială.

Între scalele de evaluare utilizate se recomandă scala statusului de performanţă de tip Karnofsky.

Scanned with OKEN Scanner

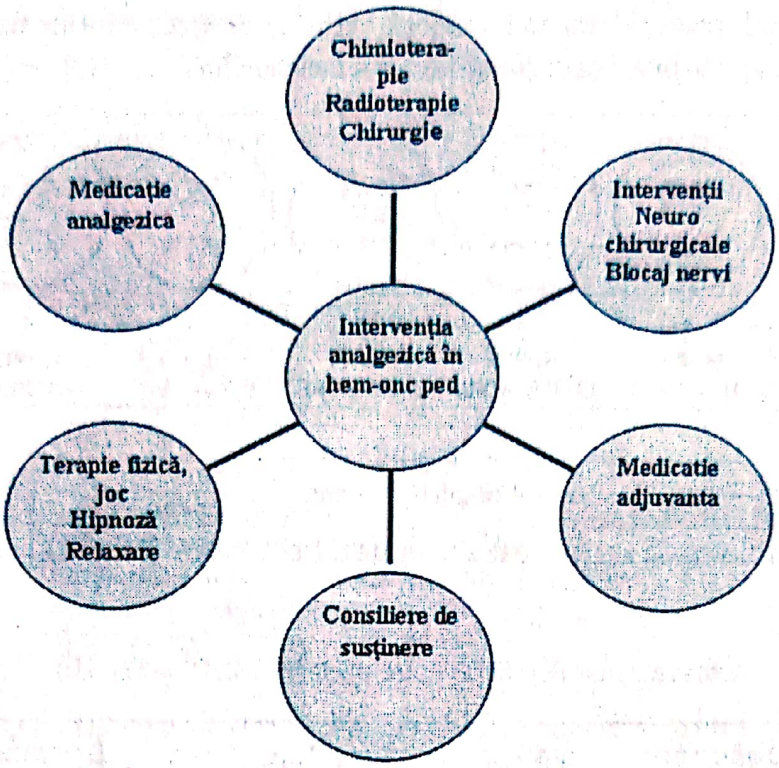


Figura 2.
Mijloacele care intervin în terapia durerii în hematooncologia pediatrică

Examenele obiective general şi particular vor fi efectuate cu scopul de a preciza tipul durerii şi condiţia generală a pacienţilor. Este necesară multă răbdare şi puţine instrumente pentru evaluarea neurologică suficientă şi diagnosticarea durerii neuropatice. Inspecţia şi palparea sunt foarte utile pentru încadrarea durerii superficiale sau profunde şi în stabilirea gradului de afectare a mucoaselor (micoze, infecţii, ulceraţii).

În faza avansată a bolii neoplazice, alături de durere se manifestă şi alte simptome precum: greaţa, anorexia, alterările psihologice (anxietate, depresii) determinând aspectul de durere totală.

TRATAMENTUL DURERII IN HEMATOLOGIE ŞI ONCOLOGIE

Mijloacele care intervin în terapia durerii în hematooncologia pediatrică sunt schematizate în figura 2.

Etapele necesare stabilirii unei terapii corecte antalgice. (OMS)

Examenul fizic Determinarea cauzei (lor) durerii Evaluarea cauzelor secundare interne şi externe	
Planul de terapie (inclusive cea anticanceroasă)	
Analgezice şi altele	
În funcţie de recomandările medicului La cerere La ora fixa Pe calea cea mai adaptată Escaladare sau dezescaladare corectă	Suportiv Comportamental Fizic cognitiv
Construcţia planului terapeutic	
Controlul său şi verificarea regulată a eficienţei	

Scanned with OKEN Scanner

Modalităţile de administrare a medicaţiei analgezice impun:
- Tehnici de escaladare – dezescaladare[8];
- Orar fix, cu doze preventive, ceva mai mici, permitand doze aditionale pentru acutizari tip „breakthrough pain", intervalul depinzand de severitatea durerii;
- Tehnica analgeziei controlate de pacient;
- Calea de administrare este cea mai simpla,mai eficace si mai inofensiva posibil: oral, transdermal, intrarectal, iv, im, sc.

Eşecul analgeziei corecte la copil este dată de:
- Frica de adicţie a medicilor şi aparţinătorilor care nu administrează medicaţia de tip opioid atunci când este necesar.
- Necunoaşterea farmacocineticii la copii duce la subdozare, intervale nepotrivite sau căi mai puţin adaptate, cu durere
- Lipsa de cunoaştere a percepţiei copilului în ceea ce priveşte durerea duce la eşecul evaluării tuturor factorilor care o determină
- Lipsa de informaţii a personalului despre metodele simple de terapie comportamentală, cognitivă, a tehnicilor de susţinere care reduc durerea duce la neînvăţarea de catre familii şi pacienţi ale lor.

Tabelul 4
Intervenţia analgezică în neoplazii pediatrice

Chimioterapie
Radiotherapie
Chirurgie
Medicaţie analgezică
Stimulare electrica a nervilor transcutană (TENS)
Terapie fizică
Hipnoză
Biofeedback
Relaxare, terapia jocului, muzică
Intervenţii neurochirurgicale
Blocaj regional de nervi
Consiliere de susţinere

Strategia terapeutică în neoplaziile pediatrice însoţite de durere (OMS)

Treapta 1 Non-opioide & adjuvante
↓ durere persistentă
Treapta 2
Opioide slabe; Non-opioide & adjuvante
↓ durere persistentă
Treapta 3 opioide puternice şI adjuvante

Scanned with OKEN Scanner

ANALGETICE NON-OPIOIDE ŞI ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDE FOLOSITE PE TREAPTA I A ANALGEZIEI PENTRU COMBATEREA DURERILOR UŞOARE

Din cadrul grupului analgeticelor neopioide fac parte analgeticele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), Paracetamol sau Acetaminofen (Algocalmin).[9]

Mecanismul de acţiune prezumtiv al AINS este acela de inhibiţie a *ciclooxigenazei,* enzimă ce blochează sinteza prostaglandinelor şi a acidului arahidonic, recent fiind descrisă şi o acţiune de tip central.

AINS prezintă un important efect antipiretic, antiinflamator şi antiagregant plachetar, prezentând un „efect-prag" în baza căruia creşterea dozelor de medicament, după un prag maxim, nu determină obţinerea unei eficacităţi mai mari de acţiune, cu creşterea concomitentă a efectelor secundare. Pentru copii cel mai obişnuit analgezic neopioid este paracetamolul.

Paracetamol 10-15 mg/kg oral la 4-6 hr. Deşi nu are efecte secundare majore, lipseşte efectul antiinflamator

Ibuprofen 5-10 mg/kg oral la 6-8 hr. Antiinflamator puternic dar cu efecte secundare hematologice şi gastrointestinale.

TRATAMENTUL DURERII CU MEDICAŢIE OPIOIDĂ

American Pain Society a elaborat un ghid de recomandări practice de tratament a durerii cu medicaţia opioidă, dintre care amintim:

1. individualizarea căii de administrare, a dozei şi a schemei de administrare a analgezicelor opioide; a se ţine cont că doza optimă analgezică variază individual foarte mult;
2. administrarea analgezicelor regulat şi nu la cerere dacă durerea este prezentă tot timpul zilei;
3. medicul terapeut trebuie să fie familiarizat cu farmacologia şi cu dozele opioizilor puternici principali utilizaţi în clinică; se vor prefera opioizii cu durată lungă de acţiune;
4. la copii şi nou născuţi nu se va evita administrarea dozelor optime adecvate de opioizi;
5. se vor supraveghea mai atent pacienţii care încep sau la care se schimbă o medicaţie analgezică;
6. a se recunoaşte şi trata efectele secundare ale opioizilor;
7. se va manifesta precauţie şi reţinere la administrarea Meperidinei (Petidină, Mialgin) şi a antagoniştilor-agonişti, în special Pentazocina (Fortral);
8. nu se va administra medicaţie *placebo* pentru evaluarea unei dureri;
9. se va aştepta instalarea toleranţei (utilizarea dozelor crescute de opioid pentru a obţine efectul iniţial) şi aceasta va fi tratată adecvat;
10. a se manifesta precauţie la dezvoltarea fenomenului de dependenţă fizică şi va fi prevenit fenomenul de sevraj;
11. a nu se eticheta un pacient drept dependent (dependenţă psihologică) dacă pacientul dezvoltă numai dependenţă fizică sau toleranţă la opioizi;
12. a se ţine seama de condiţia psiho-socială a pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Opioide la copilul şi adolescentul sub 50 Kg

Tabelul 5.
Doza de opioide la copilul şi adolescentul sub 50 Kg

Opioide	Doze echianalgezice		IV or SC Doza de start copii < 50 kg	Parenteral /Oral raport	Doza de start per os	T 1/2 ore
	Parenteral	Oral				
Opioide cu acţiune scurtă						
Codeina	130 mg	200 mg	NR	1:1.5	0.5-1 mg/kg la 3-4 hr	2.5-3
Oxicodonă	NA	30 mg	NA	NA	0.2 mg/kg la 3-4 hr	2-3
Petidină NR	75 mg NR	300 mg NR	0.75 mg/kg la 2-4 hr N/R	1:4	1-1.5 mg/kg la 3-4 hr NR	3
Morfină	10 mg	30 mg	Bolus: 0.05-0.1 mg/kg IV or SC la 2-4 hr PIV continuă: 0.03 mg/kg/hr	1:3	0.15-0.3 mg/kg la 4 hr	2.5-3
Hidromorfon	1.5 mg	7.5 mg	0.015 mg/kg la 2-4 hr	1:5	0.06 mg/kg la 3-4 hr	2-3
Oximorfonă	1mg	NA	0.02 mg/kg la 2-4 hr	NA	NA	1.5
Fentanyl	100 µg doză unică	NA	0.5-2 µg/kg/hr PIV continuă	NA	NA	3
Opioizi cu acţiune lungă						
Morfone cu eliberare controlată	NA	NA	NA	NA	0.6 mg/kg la 8 hr sau 0.9 mg/kg la 12 hr	
Metadonă	10 mg	20 mg	0.1 mg/kg IV or SC la 4-8 hr	La	0.2 mg/kg la 4-8 hr	12-50

NR nerecomandat, NA neaplicabil

Efecte secundare ale opioizilor

Efecte secundare ale opioizilor	Tratament
Constipaţia	
Greaţă, vomă	metoclopramid (0.1 0.2 mg/kg).
Prurit	antihistamine difenhidramină, hidroxizină
Depresie respiratorie	se reduce cu 50% doza iniţială, dacă pacientul nu este terminal. Naloxon 0.5-2 µg /kg or 20 µg IV la 1-2 min.
Confuzie şi halucinaţii	haloperidolul poate înlocui morfina
Mioclonus	benzodiazepine
Somnolenţă	dexamfetamină
Dependenţa şi toleranţa	

Scanned with OKEN Scanner

Medicaţia adjuvantă a durerii la copil

Tabelul 6.
Medicaţia adjuvantă a durerii la copil

Clasa	*Exemple*
Antidepresive clasice	Amitriptilină Imipramină Clonazepam
Anticonvulsivante	Carbamazepină Fenitoină Clonazepam
Steroizii	Dexametazonă Metilprednisolon Prednison
Antagonişti de receptori NMDA	Ketamină Dextrometorfan
Antagonişti α-adrenergici	Clonidină
Neuroleptice	Haloperidol

Căile de administrare

Orală: preferată de copii

Transdermală (skin patches): fără durere, poate fi utilizată la durere stabilă, nu acută, nu amplificată.

Intravenoasă: control rapid a durerii, uşor de ajustat pentru a stabili niveluri sanguine variabile, utilizata în patient-controlled analgesia.

Subcutanată: aplicabilă la domiciliu.

Intramusculară: dureroasă, nerecomandabilă, deoarece crează niveluri variabile.

Rectală: neplacută copiilor, în vomă, niveluri variabile

Durerea legată de proceduri[3]

Local:

2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine sau EMLA

General:

Sedative

Chloralhidrat 50-100 mg/kg oral.

Pentobarbital 1-2 mg/kg IV bolus, maximum 100 mg.

Benzodiazepine, diazepam şi midazolam pot fi utilizate împreună cu opioide

Diazepam 0.01-0.5 mg/kg oral, intrarectal

Midazolam, 0.3-0.5 mg/kg oral maximum 15 mg cu 30-45 min înaintea procedurii

Scanned with OKEN Scanner

Analgezia controlată de pacient (PCA)

Concept de autoadministrare a medicaţiei apărut în urmă cu 20 de ani, aplicabil la copilul mare, peste 10 ani, care înţelege conceptual posibilitatea administrării opiaceului fara a depăşi anumite limite. Astfel pacientul devine mai încrezător în el, mai cooperant, mobilitatea sa creşte, ritmul somn veghe este fiziologic.Este foarte apreciată în îngrijirile bolnavilor terminali, la domiciliu.[12]

Terapia paliativă în durerile la pacienţii terminali (End-of-Life Care)

Terapia paliativă este aplicată copiilor la care toate celelalte tipuri de terapie nu au avut rezultat, iar afecţiunea progresează spre moarte [15].

Problemele psihologice, sociale, culturale şi spirituale generate de această circumstaanţă sunt complexe. Acest gen de terapie nu se adresează numai copilului suferind, dar şi familiei care trebuie să se manifeste funcţional intact până la sfârsit; terapia paliativă încearcă să menţină o calitate a vieţii acceptabilă până la sfîrşit.[13]

Studiul lui Wolf[14] din 2000 pe 103 copii şi aparţinători aflaţi in terapie paliativă au arătat prezenţa la 89% dintre ei a următoarelor 4 sindroame: durerea, dispneea, oboseala, anorexia. Jumătate dintre copii au decedat în secţii de terapie intensivă, şi s-a remarcat că doar 30% dintre ei au avut o ameliorare evidentă a stării [16]. În România există acest gen de terapie se face sporadic, rareori standardizat, de către un personal puţin instruit şi facând cu greu faţă barierelor spirituale, culturale, religioase care apar uneori între personal şi familii, precum şi activităţii inconstante pe o legislaţie insuficient de clară a comitetelor de bioetică ale spitalelor. Există o unitate gen Hospice şi se organizează de 2 ani cursuri de îngrijiri paliative, dar amploarea acestui fenomen este departe de necesităţi.

Terapia paliativă:

- Necesită un sistem de sănătate de tehnicitate înaltă;
- Necesită oragnizarea de structuri de tip hospices;
- Noi concepte de terapie au fost aplicate: opioide în nebulizare, medicaţia transdermică, rotaţia opioidelor;
- Se face cu pompe de perfuzie mici, eventual injectomate, cu programare uşoară, pentru familie, căile subcutanate sunt preferate;
- Adjuvante: NSAID, steroizi pentru metastaze osoase, carbamazepină, gabapentin and antidepresive triciclice în durerea neuropatică. Hipnoza, biofeedback şi tehnicile de distracţie se asociază[14].

CONCLUZII

- Problema analgeziei în cancerele pediatrice este doar parţial rezolvată
- Este necesar aplicarea unui standard în durerea canceroasă la aceste vârste
- Echipa multidisciplinară poate creşte calitatea vieţii bolnavului terminal sau mări şansele celui aflat sub chimioterapie.
- La durere severă, analgezicele trebuiesc administrate fară teamă excesivă de adicţie sau depresie respiratorie
- Există dileme etice
- Din echipă nu pot lipsi psihologul, fizioterapeutul, medicul specializat în durere, reprezentantul religiei (cultului) pe care îl practică familia

Scanned with OKEN Scanner

Concluzie a experţilor OMS în durerea neoplazică pediatrică:

„Durerea poate avea efecte devastatoare, fizic şi psihic interferând terapia copiilor cu cancer. Educaţia pacienţilor, a părinţilor şi a medicilor lor cu privire la metodele de diminuare a ei, îndeosebi a durerii asociate terapiei, poate scădea impactul negativ psihofiziologic şi creşte şansele de real success al terapiei antineoplazice"

–*WHO Expert Committee*

BIBLIOGRAFIE

1. **Bozzetti F., Miotti D.** – *Controllo del dolore*, în: Bonadonna G. (ed.): *Medicina Oncologica*. Settima Edizione, Masson, Milano 2003: 1605-1625.
2. **Dahlquist, L.M. (1999).** – *Pediatric Pain Management*. New York: Plenum Press.
3. **Eichenfield L.F., Funk A., Fallon-Friedlander S.,** – Cunningham B.B. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics* 2002; 109(6):1093-9.
4. **Foley K.M.** – *Management of Cancer Pain*, în: DeVita V.T. Jr. (ed.): *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 2615-2649
5. **Forss N, Kirveskari E, Gockel M: Mirror-like spread of chronic pain.** – *Neurology 2005 Sep 13; 65(5): 748-50*
6. **Loblaw DA, Laperriere NJ:** – Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol 1998*
7. **Miron L.** – *Durerea în cancer*, în: Miron L., Ingrith Miron (eds.): *Oncologie clinică*. Editura „Egal", Bacău 2001:1369-1403
8. **Mungiu O.C.** – *Algeziologie specială*. Editura Polirom, 2001
9. **Oldervoll LM, Kaasa S, Hjermstad MJ, et al:** – Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer 2004 May; 40(7): 951-62*
10. **Palermo, T.M. (2000).** – Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: A critical review of the literature. *Developmental and Behavioral Pediatrics, 21, 58-69.*
11. Transdermal fentanyl effective for pediatric pain patients *Reuters Health,* November 14, 2005
12. **Weinstein S.M., Lawrence R.C.** – *Pain management*, în: Pazdur R. (ed.): *Cancer: A Multidisciplinary Approach*, PPR Huntington, New York 1998, 671-693.
13. **Weinstein A.M., Anderson P.R., Yask A.W., Driver L.** – *Pain management*, în: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J., Wagmaan L.D. (eds.): *Cancer management: a multidisciplinary approach.* 8th Edition, CMP Oncology, New York 2004: 837-856.
14. **American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care:** Palliative Care for Children, *Pediatrics* 106(2): 351-356, 2000.
15. **Morgan ER, Murphy SB:** Care of Children Who are Dying of Cancer, *New England Journal of Medicine* 342(5): 347-348, 2000.
16. **Wolfe J and others:** Symptoms and Suffering at the End of Life in Children with Cancer, *New England Journal of Medicine* 342 (5): 326-333, 2000.

Scanned with OKEN Scanner

SISTEMUL EDMONTON DE PREDICŢIE CLINICĂ A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU OPIOIDE A DURERII CRONICE

Oana Donea

Sistemul de clasificare Edmonton al durerii în cancer a fost conceput ca un sistem de predictie clinică a răspunsului la opioide, de către Bruera şi colaboratorii, în 1989, şi a suferit o modificare ulterioară, în 1995, care l-a adus în forma actuală.

Sistemul reprezintă o combinaţie de 5 caracteristici considerate variabile independente, şi anume: mecanismul durerii, prezenţa durerii incidente, suferinţa psihologică a pacientului, prezenţa comportamentul adictiv şi integritatea funcţiei cognitive. Prin evaluarea lor separată se obţine o stadializare ce orientează clinicianul asupra dificultăţii tratării durerii respective cu opioide.

Sistemul este valoros din 2 motive: 1) oferă pentru evaluarea durerii un sistem de variabile independente, care pot orienta a priori asupra dificultăţii tratării unei dureri date (comparabil cu TNM-ul din oncologie) şi 2) reuşeşte să obţină (printr-un procedeu de validare) din partea profesioniştilor implicaţi în tratarea durerii un consens în clarificarea termenilor utilizaţi, pînă acum frecvent greşit interpretaţi, punând astfel bazele unei comunicări eficiente. Ca şi TMN, permite şi crearea de grupe clinice comparabile în studiile clinice randomizate de tratament al durerii.

Definiţiile asupra cărora se insistă, considerate că merită clarificate, sunt: durerea incidenta (cu caracteristicile ei), suferinţa psihologică (cu caracteristicile ei), adicţia (comportamentul adictiv şi chestionarul de screening CAGE), funcţia cognitivă (evaluarea cu chestionarul Mini-Mental Status Examination).

Treapta a treia

- Pacientii la care medicatia de treapta a doua este ineficienta/insuficienta
- Pacientii la care intensitatea durerii este mai mare sau egala cu 7-10 VAS

Preparate existente în România

- Morfina
  - orala cu eliberare imediata
    eliberare prelungita
  - injectabil sc, im, iv, intratecal, intraspinal
- Hidromorfon
  - injectabil sc, im, iv
- Metadona
  - administrare orala

Scanned with OKEN Scanner

Preparate existente în România

- Fentanil
  - administrare transdermica
  - injectabil iv
- Oxicodon
  - Oral, eliberare prelungita
- Petidina nu este recomandata pentru terapia durerii cronice în cancer!

Tipul de durere

- Nociceptiva
  - Somatica
  - Viscerala

Eficienta similara la doze echianalgezice

- Neuropatica

Metadona
Oxycodon?
Fentanil?

Scopul terapiei

- Înlaturarea sau ameliorarea durerii VAS< 4-10 (repaus, mobilizare) cu minim de reactii adverse
- Asigurarea confortului atât pentru pacient cât si pentru familie

Calea orala nu poate fi folosita

Simptome asociate

- Tulburari de deglutitie
- Greata, varsaturi
- Confuzie
- Fistule interne, stome intestin subtire
- Tulburari de tranzit

Fentanil
Morfina subcutan intermitent / cu SA

CUM alegem? Limitari

- Ce avem la îndemâna?
- Ce cunoastem?
- Usor de manevrat
- Restrictii financiare
- Restrictii legislative

Functia renala/hepatica

- Insuficienta renala
  - Metadona
  - Alfentanilul
  - Opioide cu eliberare imediata la interval de 8-12 ore sau prn
- Insuficienta hepatica
  - Daca 20% din functia hepatica este pastrata metabolizarea opioidelor la nivel hepatic este adecvata!

Cum alegem? Ce e important?

- Tipul de durere
- Raspunsul la antialgic
- Pacientul poate sau nu lua medicatie pe cale orala
- Functia renala/hepatica
- Spectrul de reactii adverse
- Dorinta pacientului

Reactiile adverse

- Reactiile adverse ale opioidelor
  - Fentanil
    - Mai putine efecte secundare digestive (constipatie) si neuropsihice (somnolenta, confuzie, delir)
  - Oxycodon
    - Mai putine efecte adverse neuropsihice
- Reactii adverse legate de formularea preparatului
  - Sistem terapeutic transdermic: eritem, prurit (<10%)
  - Aderenta

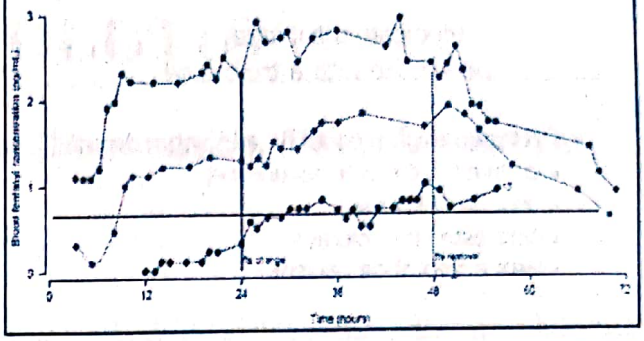
Scanned with OKEN Scanner

Scenariu 1

- Pacient de 46 ani Cc bronho-pulmonar M1Oss (coloana lombara) RT
  - dureri hemitorace drept, permanente, care au fost bine controlate cu DHC 360 mg si Diclofenac 150 mg/zi dar, de câteva zile au reaparut iar acum sunt aproape continuu.
  - Functia renala normala
- CUM îl treceti pe Fentanil STT (Durogesic)?

Variatia în timp a concentratiei sanguine a fentanilului

Gourley G, 2001



Etape

- Calculam doza echivalenta de morfina
  - 360 mg DHC - 60mg Morfina orala
  - Crestem doza cu 30-50-100%=78-90-120mg/zi
- Din tabelul de conversie cautam doza echivalenta:
  - Sistem terapeutic transdermic = 25 micrograme fentanil/ora

Masuri suplimentare

- Prescriem medicatie pentru puseele de durere:
  - DOZA= 1/6 DIN DOZA ZILNICA
  - morfina cu eliberare imediata 15-20 mg, la nevoie
- Înlaturam sistemul terapeutic transdermic la 72 ore si plasam urmatorul sistem terapeutic transdermic în alta zona

Doze echianalgezice

DUROGESIC (mcg/hr)	Morfină orală/ 24 h (mg)
25	< 135
50	135 -224
75	225 - 314
100	315 - 404
125	405 - 494
150	495 - 584
175	585 - 674
200	675 - 764
225	765 - 854
250	855 - 944
275	945 - 1034
300	1035 - 1124

Scenariu 2

- Pacient cu 600 mg Morfina/zi administrata oral, durere bine controlata dar constipatie severa greu de rezolvat cu laxative.
- Vreti sa îl treceti pe Fentanil sistem terapeutic transdermic (Durogesic)
- Cum procedati?

Administrare

- Plasam sistemul terapeutic transdermic cu 12 ore înainte de administrarea ultimei doze de DHC (preparat retard cu actiune 12 h)
- Notam data si ora la care am aplicat sistemul terapeutic transdermic

Etape

- Acelasi algoritm dar nu crestem doza sau chiar reducem doza cu 10%.

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

Medicamentul ideal
pentru treapta a treia este

- cel care asigura controlul adecvat al durerii
- cu minim de efecte secundare,
- usor de utilizat si
- care este bine tolerat si
- usor acceptat de pacienti.

Scanned with OKEN Scanner

ANALGEZIA PREVENTIVĂ (PREEMPTIVE ANALGESIA) – UN CONCEPT ÎN EVOLUŢIE

Victor Diaconescu, Florica Cireşica Diaconescu, Ostin C. Mungiu

Durerea postoperatorie este un simptom legat de intervenţia chirurgicală şi care ades este inadecvat tratat persistând din acest motiv mult timp după vindecarea tisulară. Controversele legate de tratamente, de metodele cele mai bune pentru evitarea durerii persistente sunt vechi de mai bine de 20 de ani şi totuşi acest aspect al terapiei nu a fost rezolvat încă după cum reiese şi dintr-un articol publicat într-o revistă a medicului de familie american: Durerea însoţeşte peste 23 de milioane de proceduri chirurgicale efectuate anual şi poate persista mult timp după. (14).

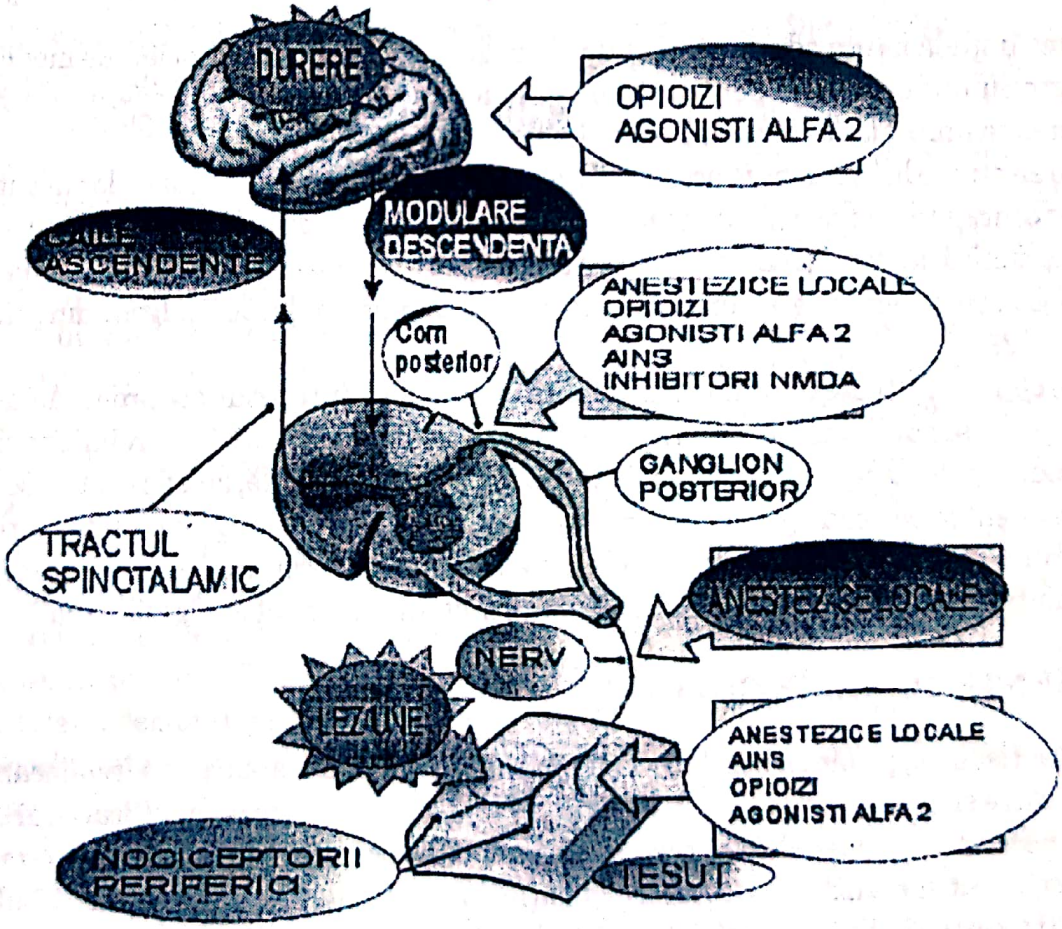


Figura 1.
Reprezentarea schematică a căilor durerii cu posibilele localizări ale intervenţiilor antinociceptive, ca şi asocierile de substanţe utilizate în acest moment

Scanned with OKEN Scanner

Se utilizează numeroase protocoale de analgezie pentru perioada postoperatorie în spital, dar nu sunt studii care să analizeze eficacitatea lor legată de absenţa durerii pe perioade mai mari de timp după operaţie, intervale peste cinci, opt luni de zile. În acest context este abordat în ultimul timp şi conceptul de preemptive analgesia (analgezia preventivă), un concept incitant ca scop, foarte controversat ca rezultate din cauza modului în care a fost conceput, realizat şi analizat (vezi repere istorice).

Repere istorice

1913 – Crile demonstrează că anestezia regională şi anestezia generală previn durerea postoperatorie şi durerea de la nivelul cicatricelor postoperatorii.

1983 – Woolf demonstrează experimental hipersensibilitatea centrală indusă de durerea postoperatorie.

1988 – Wall prezintă ipoteza de Preemptive analgezia şi până în prezent, aceasta incită numeroase studii cu rezultate pro şi contra.

1993 – Woolf, publică în Anesthesia & Analgesia o analiză retrospectivă care susţine că 22 de studii din 24 au demonstrat eficacitatea principiului (30).

DEFINIŢII

Definirea iniţială indica administrarea unui medicament sau a unei asocieri de medicamente anterior agresiunii chirurgicale pentru obţinerea analgezici în perioada postoperatorie imediată, sau reducerea semnificativă a necesarului analgezic din această perioadă.

Studiile efectuate luând ca bază această prezentare sunt în majoritatea cazurilor negative.

Ulterior conceptul este reevaluat în sensul că administrarea medicatiei antinociceptive anterior producerii leziunii determină scăderea durerii, a sensibilizării centrale iar eficacitatea trebuie regăsită atât în perioada postoperatorie imediată cât şi în reducerea consumului de analgetic din primele zile postoperator (29).

Studiile clinice efectuate după această definire încep să prezinte rezultate promiţătoare.

Actualmente se subliniază ideea că administrarea medicatiei preventive trebuie să fie făcută anterior producerii fenomenului de sensibilizare periferică dar şi centrală, iar eficacitatea se constată mai puţin evident în perioada postoperatorie imediată cât pe termen lung, după externare până la aproximativ un an de zile prin absenţa durerii şi neinstalarea durerii cronice (care este descrisă la pacientul dintr-o situaţie asemănătoare dar care a primit un tratament analgezic uzual).

ELEMENTE DE ALGEZIOLOGIE

Leziunea tisulară, pe lângă aspectul de neplăcere indus de durerea acută, realizează un val nociceptiv către sistemul nervos, o activare neuronală la nivel central, modificare care în timp determină realizarea fenomenului de hiperalgezie (amplificarea unei stimulări dureroase mult peste valoarea reală) cât şi realizarea alodiniei (senzaţie dureroasă indusă de o stimulare sub pragul durerii). Toţi mediatorii eliberaţi local induc mecanisme nociceptive locale, care determină un răspuns sistemic cu activarea sistemului imun şi modificări ale barierei hemato-encefalice(23)(figura 2)

În multe cazuri se induce realizarea durerii cronice la un anumit nivel, durere persistentă după vindecarea leziunii care a determinat durerea iniţială în acel segment. În acest context este descris nivelul mai mare de durere pentru subiecţii cu experienţe dureroase anterioare şi un consum mai

Scanned with OKEN Scanner

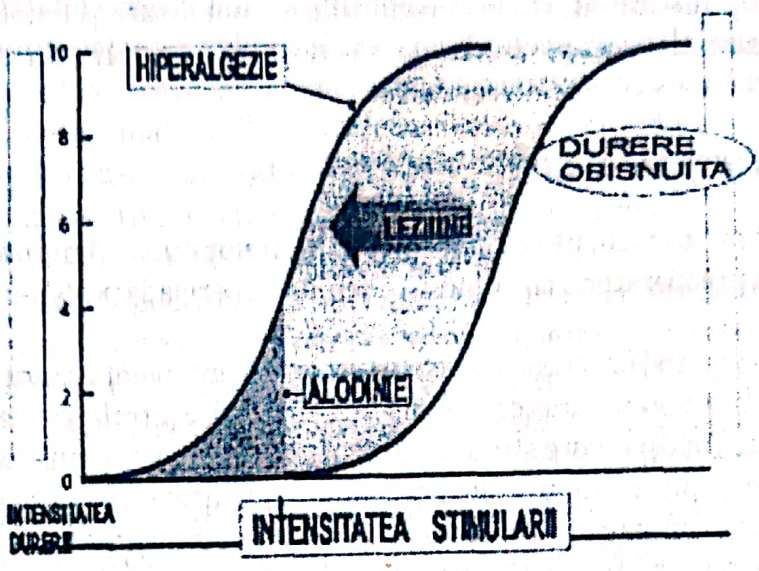


Figura 2

mare de analgezice a acestora ca urmare a implicării memoriei durerii (4). Proprietăţile de răspuns ale neuronilor cornului dorsal medular sunt modificate după leziunea tisulară prin lărgirea câmpului receptor şi creşterea excitabilităţii (19). Creşterea excitabilităţii implică activarea receptorilor N-metil-D-aspartat(NMDA) de către aminoacizii excitatori de tipul glutamat şi aspartat(Sl), neuropeptide, substanţa P şi un peptid înrudit genetic cu calcitonina-CGRP(23,30). Mecanismul incriminat presupune eliberarea aminoacizilor excitatori în diferite zone ale SNC cu activarea receptorilor NMDA, depolarizare excesivă care determină expansiunea zonei receptive şi hiperexcitabilitate, ceea ce induce amplificarea durerii dar şi creşterea duratei sale (11). Rezultatele studiilor clinice asupra pacienţilor cu durere cronică sugerează că receptorul NMDA implicat în modularea fenomenului de sumare temporală anormală a durerii (wind-up), este responsabil şi de hipersensibilizarea centrală secundară unei intervenţii operatorii efectuate chiar sub anestezie generală (lO). Studiile susţin necesitatea activării receptorului NMDA pentru sensibilizarea şi facilitarea centrală a percepţiei dureroase şi a fenomenului de întreţinere- „wind-up" (10). La nivel celular, receptorul NMDA mediază intrarea calciului în neuronul spinal, secundar activării nociceptorilor glutaminergici (15). Aceste modificări la nivelul neuronilor nociceptori din SNC, iniţiate de valul nociceptiv aferent sunt desemnate ca sensibilizare centrală sau hiperexcitabilitate şi contribuie la durerea postoperatorie. Sensibilizarea centrală secundară lezării tisulare, a fost demonstrată pe model animal şi s-a reuşit reducerea sa prin administrare de opioizi sau de anestezic local anterior producerii leziunii ceea ce a incitat evaluarea aspectului la om (7). Studii clinice prospective au demonstrat că administrarea unui anestezic local prin infiltraţie la nivelul inciziei chirurgicale, anterior temporal efectuării inciziei, reduce durerea comparativ cu aceeaşi agresiune fără administrarea unui anestezic local (28).

Eficacitatea utilizării ketaminei pentru prevenirea durerii postoperatorii ne-a convins prin unele studii clinice efectuate de unii dintre autori (date nepublicate încă). Administrarea intravenos, concomitent cu inducţia anestezică şi readministrarea la un interval de 60 de minute repetat până la terminarea operaţiei, a unei doze de 0,l mg/kg ketamină, asigură un nivel mai bun de analgezie în perioada postoperatorie prin reducerea necesarului de opioid cu 20-25%. Continuarea administrării de ketamină în perioada postoperatorie, asociat la protocolul analgezic uzual, totul continuat pe o perioadă de 4-5 zile asigură o analgezie mult mai bună cu un scor VAS (scala vizuală analogă) cu 1-2

Scanned with OKEN Scanner

puncte sub nivelul obţinut curent, chiar în condiţiile de mobilizare şi fizioterapie. Durerea pe termen lung postoperator, cât a fost posibil de analizat: doar la 30% dintre subiecţi, a fost cotată la un nivel mic, apreciat la 0-1 VAS (din datele retrospective).

EVALUARE CRITICĂ A LITERATURII

Numeroase studii se bazează, pe compararea rezultatelor după administrarea de substanţe analgezice în perioada preoperatorie cu administrarea lor în perioada postoperatorie.

Ipoteze:

1. S-a considerat că blocând farmacologic activarea de către intervenţia chirurgicală a neuronului nociceptor central se obţine prevenirea dezvoltării sensibilizării centrale, cu efect preventiv asupra durerii postoperatorii. Totuşi aceste studii au arătat că tratamentul convenţional utilizând fie anestezice locale şi/sau opioizi nu au asigurat efecte preventive semnificative asupra durerii postoperatorii. Dacă sensibilizarea este indusă din stadiile precoce ale nociceptiei, nu se obţine inhibiţia scontată prin administrarea de opioizi parenteral (6,10). Utilizarea anesteziceior locale pentru blocarea transmisiei prin axonul primar aferent ar putea preveni activarea neuronului central şi a sensibilizării centrale. Studiile au infirmat şi această ipoteză. Eşecul este datorat influxului continuu de la nivelul lezional produs de mediatorii inflamatori, activitatea aferentă primară continuând să stimuleze şi să sensibilizeze neuronii centrali mult timp după ce la nivelul leziunii primare s-a efectuat un baraj cu scop analgezic. Aceasta sugerează importanţa duratei blocului analgezic loco-regional (3,13,14).

2. Sunt studii din 1997 care demonstrează că prin administrarea prin infiltrare unui anestezic local cu durată mare de acţiune- bupivacaina, anterior unei intervenţii chirurgicale orale, se obţine suprimarea eliberii de b endorfină epifizară (eliberare care este considerată un index al aferentei nociceptive centrale) ceea ce a determinat reducerea durerii spontane şi la 48 de ore de la intervenţie, comparativ cu lotul martor (13). Durerea şi nivelul plasmatic al b endorfinei sunt crescute la o oră de la intervenţie pentru grupul de control, ceea ce indică existenţa unui val continuu aferent nociceptiv care contribuie la dezvoltarea sensibilizării centrale. Efectul antinociceptiv postoperator al administrării preoperatorii de anestezic local la nivelul leziunii depinde de abilitatea sa de a atenua sensibilizarea centrală indusă obişnuit de leziunea tisulară (16,25,26). Totuşi studiile care compară administrarea preincizională cu administrarea postoperatorie a anesteziei regionale indică rezultate discordante care sugerează avantaje minime sau absente pentru administrarea substanţelor preincizional ca secvenţă temporală (6). O posibilă explicaţie este determinată de momentul temporal al dezvoltării sensibilizării centrale care depinde mai mult de producerea valului periferic neuronal nociceptiv care se dezvoltă pregnant în perioada postoperatorie comparativ cu durata agresiunii chirurgicale (21). Acesta este cazul intervenţiilor chirurgicale cu durată mică, deci cu un val nociceptor de scurtă durată pe perioada operatorie dar cu durată mare postoperatorie datorită progresiei procesului inflamator localizat suficient pentru a determina şi a menţine sensibilizarea central (1,21,26)

3. Un studiu recent sugerează că tratamentul durerii postoperatorii poate fi optimizat nu doar prin administrarea anesteziculuilocal cu durată mare de acţiune care blochează durerea în perioada postoperatorie, ci asociindu-1 cu analgezice pentru a atenua dezvoltarea inflamaţiei din primele zile ale perioadei postoperatorii. Astfel, asocierea de antiinflamatoare nesteroidiene va reduce durerea pe termen mai lung prin suprimarea valului nociceptor care induce sensibilizarea centrală (12). Condiţia este ca administrarea lor să fie suficientă în timp pentru a depăşi perioada în care se poate produce sensibilizarea centrală. De aceea se preferă utilizarea analgezici de tip multimodal care are multiple ţinte nociceptive.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea anesteziculuí local cu eficacitate preventivă nu se datorează doar blocării canalului de Na* ci şi activităţii antiinflamatoare directe (18). Administrate în dozele clinic uzuale, anestezicele locale prezintă acţiune tisulară antioxidantă prin inhibarea peroxidării lipidice induse în cazul inflamaţiei pe un model animal. Studiile precizează inhibarea producerii de superoxid de către neutrofilele activate de factorul activator plachetar (PAF). Autorii sugerează că tinta efectului antiinflamator este calea activării fenomenului inflamator în care PAF este implicat, mecanism diferit de acţiunea de blocare a canalului de N a* (22).

4. Un element important pentru eşecul analgezici tradiţionale este determinat de fenomenul toleranţei acute la opioizi care este descris mai ales după anestezia intravenoasă totală sau după administrarea intraoperatorie a unor doze mari de opioizi, fenomenul este remarcat începând cu a cincea oră de administrare, analgezia fiind minimă după a opta oră de la începerea administrării (17). Studiile pe modele animale extinse şi studiile clinice au evidenţiat implicarea receptorilor NMDA în fenomenul toleranţei acute pentru substanţele opioide, iar administrarea inhibitorilor de receptori NMDA atenuează toleranţa acută pentru opioizi dar şi hiperalgezia care însoţeşte acest fenomen (15). Cel mai utilizat (fiind accesibil) inhibitor al receptorului NMDA este ketamină. Doza de ketamină utilizată este de 0,15mg/kg ca doză de încărcare pre sau intraoperator, urmată de administrarea continuă de 2mg/kg/min. până la închiderea plăgii.

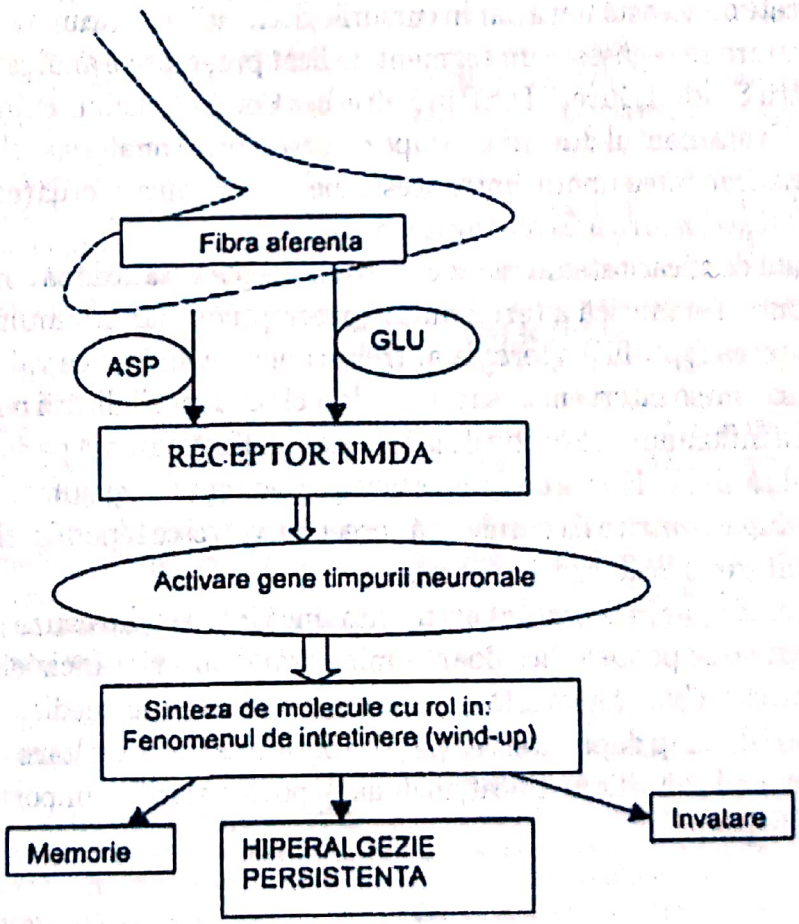


Figura 3.
Fibra aferenta. ASP= aspartat, GLU= glutamat

ROLUL ANESTEZIEI PERIDURALE

Unul dintre primele studii legate de eficacitatea analgezici preventive care implica tehnica peridurală a fost realizat în cazul amputaţiila membrelor inferioare. Un grup de pacienţi primeau

Scanned with OKEN Scanner

analgezic peridurală pentru durerile de membre inferioare cu câteva zile înaintea intervenţiei care era efectuată sub anestezie peridurală urmată de analgezic peridurală postoperatorie. Grupul de control cuprindea pacienţii care au fost operaţi sub anestezie peridurală iar analgezia postoperatorie a fost asigurată cu opioizi pe cale intravenoasă.

La un an de la intervenţie, pacienţii care au primit analgezia peridurală prezentau o reducere dramatică a sindromului (J6 rnembru fantomă corriparativ cu grupul control (3).

MEMORIA DURERII

Un aspect important în dezvoltarea durerii acute postoperatorii şi implicit în eficacitatea tratamentului preventiv este memoria durerii. Studiile au demonstrat că elementul cel mai important care determină memoria durerii este intensitatea durerii anterioare, alte elemente implicate fiind emoţia, nivelul de aşteptare al intensităţii durerii actuale şi mai putin durata durerii anterioare (32).

REMARCE FINALE

Interesul stârnit de posibilitatea realizării unei analgezii preventive este net şi prin prezenţa a numeroase studii iscate de această temă, iar în cursurile Societăţii Americane de Anestezie (AşA), în capitolul legat de durere se regăseşte un segment dedicat preemptive analgesia (5). Şi Asociaţia Internaţională pentru Studiul Durerii IASP în Refresher Course Syllabus Pain 2002- An Updated Review la capitolul Tratamentul durerii se ocupă de preemptive analgesia, chiar dacă concluzia autorilor prezintă ineficacitatea unora dintre aceste metode, dar nici abordarea problemei nu este suficient de cuprinzătoare pentru a fi convingătoare (8).

Controversa legată de eficacitatea analgezici preventive este bazată după cum afirmă mai multi autori pe interpretarea semantică a termenului „preemptive", iar din multitudinea studiilor, transpare recunoaşterea faptului că terapia ar trebui aplicată înainte ca valul nociceptiv (fie în perioada operatorie sau după intervenţie) să inducă dezvoltarea sensibilizării neuronale, asigurând suprimarea efectivă a influxului nociceptiv de la leziunea tisulară pe toată perioada care contribuie la producerea sensibilizării (21). Nu pare a fi important dacă administrarea substanţelor este efectuată anterior inciziei sau după, pentru a fi considerată „preemptive", ci ca hiperalgezia postoperatorie să fie atenuată prin limitarea sensibilizării centrale.

Deşi aceste elemente apar în literatură ele nu sunt încă înţelese din cauza persistenţei ideii că „prevenire"-preemptive se poate aplica doar administrând anterior inciziei substanţe cu scop analgezic iar eficacitatea trebuie remarcată în perioada postoperatorie imediată fără nici un interes legat de perioade mari de timp după intervenţie şi de posibilitatea dezvoltării durerii cronice.

Abordată în acest mod ştiinţific justificat, metoda îşi poate valorifica importanţa şi aplicarea sa va fi sau nu validată în timp.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Abdi S, Lee DH, Park SK, Chung JM.** Lack of preemptive analgesic effects of local anaesthetics on neuropathic pain BrJ Anaesth 2000;85:620-3
2. **Aida S, Baba H.Yamakura T, et al.** The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the. type of surgery: a randomised double-blind study Anesth Analgl999;89:711-6
3. **Bach S, Noreng MF, Tjellden NU.** Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain 1988;33:297-301.
4. **Bachiocco V, Scesi M, Morselli AM, Carii G.** Individual pain history and familial pain tolerance models: relationships to post-surgical pain. Clin J Pain 1993;9:266-71.
5. **Brennan TJ** Acute Pain Management In AşA Anual Meeting Refresher Courses Lectures New Orleans, Louisiana october 2001:113
6. **Campbell WI, Kendrick RW, Ramsay-Baggs P, McCaughey W.** The effect of pre-operative administration of bupivacaine compared with its postoperative use. Anaesthesia 1997;52:1212-29
7. **Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R.** Central nervous system plasticity in tonic pain response to subcutaneous formalin injection. Brain Res 1990;535:155-8
8. **Charlton EJ** Tratment of postoperative pain In: IASP Pain 2002- An Updated Review Refresher course syllabus EdtGiamberardino MÅ IASPPress Seattle 2002:351-56
9. **Dajczman E, Cordon A, Kreisman H, Wolkove N.** Long-term postthoracotomy pain. Chest 1991;99: 270-4.
10. **Cireşica Diaconescu, VM Diaconescu, OC Mungiu** în: Mungiu OC(edt) Tratat de Algeziologie Polirom Iaşi 2002
11. **Dubner R.** Neuronal plasticity and pain following peripheral tissue inflammation or nerve injury. In: Bond MR, Charlton JE.Woolf CJ, eds. Proceedings of the VIth World Congress on Pain New York: Elsevier, 1991:263-76
12. **Cordon SM, Brahim JS, Dubner R, et al.** Attenuation of pain in a randomised trial by suppression of peripheral nociceptive activity in the immediate postoperative period Anesth Analg 2002;95:1351-7
13. **Cordon SM, Dionne RA, Brahim J. et al.** Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. Pain 1997;70:209-15
14. **Gottschalk A, Smith DS.** New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. Am Fam Physician 2001;63:1979-84,1985-6
15. **Guignard B, Coste C, Costes H,et al.** Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioerative opioid analgesic requirements Anesth Analg 2002;95:103-8
16. **Hannibal K, Galatius H, Hansen A,et al.** Preoperative wound infiltration with bupivacaine reduces early and late opioid requirement after hysterectomy. Anesth Analg 1996;83:376-81
17. **Ho Sh-T, Wang J-J, Huang J-C, et al.** The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia:concentration-dependent or time-dependent? Anesth Analg 2002;95:948-51
18. **Hollmann MW, Durieux ME** Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000;93:858-75
19. **Hylden JLK, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R.** Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation:the contribution of dorsal horn mechanisms.Painl989;37:229-43
20. **Jaggar SI, Scott HCF, and Rice ASC.** Inflammation of the rat urinary bladder is associated with a referred hyperalgesia which is Nerve Growth Factor dependant. Br J Anaesth 1999;83(3):442-8.
21. **Kissin J.** Preemptive analgesia Anesthesiology 2000;93:1138-43
22. **Leduc Ch, Gentili ME, Estebe J-P,et al.** The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rât model: preliminary reports Anesth Analg 2002;95:992-6
23. **Mungiu O.C.** În Mungiu OC(edt)Tratat de Algeziologie Polirom Iaşi 2002
24. **Mungiu OC** Algeziologie generală Polirom Iaşi 1999
25. **Siman MÅ, Yucebas ME, Coskun F, Aypar U.** Day-case laparoscopy: a comparison of prophylactic opioid, NSAID or local anesthesia for postoperative analgesia Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:536-42
26. **Yashpal K, Katz J, Coderre TJ.** Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. Anesthesiology 1996;84:1119-28
27. **Taddib -A, Katz J, Ilersich AL, Koren G.** Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet 1997;349:599-603.
28. **Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, et al.** Postoperative pain after inguinal herniorraphy with different types of anesthesia Anesth Analg 1990;70:29-35
29. **Taylor BK, Brennan TJ:** Preemptive analgesia: moving beyond conventional strategies and confusing terminology. J Pain, I(2):77-84, 2000.
30. **Urban L, Randle M.** Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: possible mediation by peptides Brain Res 1984;290:336-41
31. **Wootf CJ, Thompson SWM.** The induction and maintenance of central sensitisation is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation:implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 1991;44:293-9
32. **Wilhins KL.** Pain and memory Pain:Clinical Updates voi VII issue I.spring 1999.
33. **Woolf CJ** Preemptive analgesia: Pro.Con Anesth Analg 1993;77:362

Scanned with OKEN Scanner

UTILIZAREA OPIOIDELOR ŞI A ANTAGONIŞTILOR ÎN DUREREA PERIOPERATORIE – ROLUL ASISTENTELOR MEDICALE

Victor Diaconescu, OstinC. Mungiu

ANALGEZICE OPIOIDE ŞI ANTAGONIŞTI

1. Morfina

Mecanism de acţiune

Analgezic de treaptă 3 în clasificarea OMS, morfina acţionează asupra receptorilor specifici repartizaţi la nivelul sistemului nervos central, numiţi ì, ä, ê, (recent OP l, OP 2, OP 3). Receptorii morfinici au fost descrişi recent şi la nivelul ţesuturilor periferice dar devin activi doar în ţesuturile cu procese inflamatorii.

Efecte secundare

Comune tuturor căilor şi modalităţilor de administrare a morfinei.

Depresie respiratorie – gravă dar excepţională, justifică supravegherea respiratorie. Rezultă ca urmare a supradozării şi se instalează progresiv printr-o reducere a frecvenţei respiratorii. Incidenţa depresiei respiratorii care necesită administrarea de nolaxon este redusă, mai mica de 0,1%.

Sedare. Sedarea excesiva (pacient imposibil de trezit, stadiul S3) este semn de supradozaj. Dimpotrivă o somnolenţă (pacient trezibil, stadiului S2) este frecventă când durerea pacientului este redusă cu morfină.

Greaţă şi vărsaturi: efectele secundare cele mai frecvente (30% dintre pacienţi); apoi:

Prurit.

Retenţie acută de urină.

Constipaţie (începând de la 24 ore după administrare).

Interacţiuni medicamentoase

Cu benzodiazepinele, neurolepticele şi anti-depresoarele triciclice care măresc riscul de depresie respiratorie; dacă asocierea este necesară, supravegherea în terapia intensivă devine indispensabilă.

Cu alţi opioizi.

Administrarea de morfină este posibilă imediat după administrarea de nalbuphină, dacă aceasta este ineficace; inversul este inutil şi contra-indicat.

Scanned with OKEN Scanner

Precauţii de utilizare

Diminuarea dozelor sau mărirea intervalelor de administrare la cei cu insuficienţă renala şi hepatică.

A nu se injecta niciodată iv „flash" doza prescrisă, din cauza riscului de apnee.

Trebuie să avem la îndemână antagonistul (noloxon) în unitatea de tratament.

Titrarea nevoilor analgezice în terapia intensivă

Titrarea constă în a administra doze fracţionate de morfină (2-3 mg sau 0,02 mg/kg la adult, 1-2 mg la bătrâni, şi 50 µg/kg la copil) pe cale intravenoasă până la obţinerea unei analgezii suficiente sau până la dispariţia completă a durerii. Dozele necesare variază de la un pacient la altul. Titrarea morfinei este realizată la un pacient trezit când SVA > 40 mm şi /sau SVS > 2-3. Nu există nici o legătură între doza de titrare şi consumul ulterior de morfina.

Căi de administrare

MST-formulare farmaceutică pentru administrare orală retard. Nu are în general indicaţie în tratamentul durerii acute postoperatorii. Poate fi totuşi utilizată în cazurile în care este vorba de operaţii efectuate sub anestezie locală, la care nu sunt tulburări de tranzit intestinal. Se poate administra 30mg la 12 ore.

Morfina pe cale subcutanată

Ea trebuie să înlocuiască la adult, calea im care este interzisă. Tehnica este simplă, dar utilizarea poate fi dificilă din cauza variabilităţii nevoilor şi necesitatea unor reajustări succesive.

Doza injectată variază de la 7,5 la 5 mg la fiecare 4 până la 6 ore. În caz de analgezic insuficientă, reajustările se fac prin măriri succesive de la 25% în comparaţie cu doza precedentă.

Morfina în injecţii intravenoase repetate (bolus). Se va injecta doza obţinută prin titrare la fiecare 4-6 h.

Morfina pe cale intravenoasă continuă. Doza de întreţinere mijlocie la adult: 0,5 la 1 mg /kg /24ore.

Morfina pe cale intravenoasă controlată de pacient (PCA sau ACP). PCA iv permite rezolvarea imperfecţiunilor apărute prin utilizarea căilor convenţionale, fie că este vorba de termenul de răspuns la cererea pacientului sau de nerespectarea prescripţiilor. PCA permite să se răspundă nevoilor analgezice reale sau resimţite de operat. PCA este de asemenea foarte utilizată pentru convieţuirea cu dureri cronice.

Această tehnică face apel la materiale specializate sau pompe de analgezic autocontrolată, compuse dintr-o pompa legată de un microprocessor care îi reglează debitul volumetric.

PCA permite pacientului să-şi titreze nevoile continuu şi să le adapteze la variaţiile lor în cursul zilei: variaţia necesităţii de medicament, creşterea dozelor la deplasări, la pansamente complexe şi la fazele de reeducare. Operaţii îşi reglează analgezia în funcţie de nevoile lor şi de apariţia eventuală a unor efecte secundare morfinei. Pacienţii tolerează adesea, cu acest sistem, un nivel de durere situat între 20 şi 30 mm pe SVA. Cota de satisfacţie a pacienţilor este ridicată.

Parametrii de regalaj ai pompei sunt programaţi de către asistenta anestezistă sau de anestezist chiar din sala de trezire după titrarea nevoilor analgezice. Reglajele sunt readaptate în funcţie de datele evaluării şi de supraveghere de către asistenta de serviciu sau de către medicul din serviciul de supraveghere a durerii, în funcţie de protocoalele prestabilite.

Scanned with OKEN Scanner

Modul PCA – bolus trebuie să fie unicul folosit

Asociată cu o perfuzie continuă, permisă de materialele disponibile, nu prezintă nici un interes şi ar mări incidenţa efectelor secundare ale morfinei. Ea poate fi folosită sub strictă supraveghere în sala de trezire sau în unităţi de tratament intensive şi reanimare.

Mod de programare uzual la adult în postoperator	
Concetraţie	morfina 1 mg/ml
Bolus	1 mg
Perioada de interdicţie	6 la 7 minute fără perfuzie continuă. Doza maximă la 4h facultativ

Agenţii folosiţi: toate morfinicele sunt posibile; morfina oferă cel mai bun raport calitatea analgezică/efecte colaterale.

Doza bolus-ului: oferă cel mai bun compromis între necesitatea de a simţi efectele injecţiei şi apariţia unor efecte colaterale; l mg este doza obişnuită.

Perioada refractară sau perioada de interdicţie: este perioada în timpul căreia solicitarea injectomatului nu este urmată de injectarea unui bolus; ea corespunde vârfului de acţiune al morfinei iv, cuprins între 5-10min.

Doza limită, orară sau la fiecare 4 ore, nu este un parametru de reglaj obligatoriu. Dacă este folosit, este vorba, de un factor de supraveghere mai mult decât un factor limitativ. Depăşirea dozei alese iniţial impune o readaptare a reglajelor.

Parametrii inregistrati sunt multipli: memorarea retrospectivă al evenimentelor (reglaje succesive, incidente, număr de cereri satisfăcute sau nesatisfăcute) ele sunt citite pe ecranul pompei şi pot fi înregistrate cu ajutorul unei imprimante. Sunt esenţiale pentru reglajele succesive şi pentru decizia de a întrerupe această terapeutică. Informarea pacientului asupra modalităţilor PCA se face chiar de la consultaţia de anestezie şi se repetă cu ocazia vizitei preanestezice şi în perioada imediat post operatorie.

Rolul asistentei: Se diluează morfina, o fiola de 20mg în 5ml ser fiziologic (4mg/ml). Se administrează lent iv, titrat câte 4 mg la 3-5 min. până se obţine efectul de reducere a durerii, dar atenţie, daca ajungeţi la o doza de 10 mg, readministraţi câte 2 mg la 10-15 min urmărind frecvenţa respiraţiei. Depresia respiratorie se manifestă iniţial în special prin reducerea frecvenţei respiratorii. Administrarea rapidă determină depresie respiratorie, hipotensiune, chiar colaps la pacienţii hipovolemici.

Este de preferat administrarea continuă în perfuzie sau mai bine cu ajutorul unei seringi automate (injectomat) sau în sistem Analgezic Controlata de Pacient (ACP). Administrarea prelungită-zile, determină apariţia toleranţei (deşi toleranţa apare şi după câteva ore de administrare). Pacientul trebuie ajutat să se rotească în pat, să respire adânc şi sa tuşească la cel puţin 2 ore pentru a preveni apariţia atelectaziilor.

De controlat funcţia intestinală, toleranţa digestivă, datorită tulburărilor digestive induse de opioizi.

Antidotul pentru efectele toxice este naloxonul.

Intervenţie: Dacă se poate: pacient conştient, cooperant, se va explica rolul terapeutic al medicaţiei înainte de administrare pentru a creşte efectul analgezic. Analgezia administrată anterior apariţiei durerii sau când durerea este redusă este mai eficientă şi necesită doze mai mici decât administrarea medicamentului după apariţia durerii sau când durerea este deja mare.

Scanned with OKEN Scanner

Analgezicul se administrează regulat, nu la nevoie!!

De instruit pacientul să atragă atenţia asupra creşterii durerii de când începe să o remarce, să nu aştepte o durere mare. Să anunţe dorinţa de a se mobiliza, pentru că analgezicul poate determina vertij şi neasistat poate să cadă la ridicarea din pat sau dacă merge.

2. Fentanyl

Mecanism de acţiune. Asemănător cu al morfinei.

Acţiune analgezică. 1-2 ìg asigură o analgezie bună. Are indicaţie la pacienţii care prezintă reacţii importante de eliberare histaminică după morfină. Altfel nu prezintă avantaje comparativ cu morfina.

Efecte secundare. Asemănătoare morfinei

Posologie. Administrarea ideală este pe injectomat în doză de 1-2 ìg/oră.

3. Tramadolul

Mecanism de acţiune. Complex şi cu localizare centrală, el asociază un efect parţial agonist-oipioid slab la nivelul receptorilor ì şi acţiune asupra căilor monoaminergice de control al informaţiei dureroase la nivel spinal (inhibarea recaptării noradrenalinei şi scăderea eliberării de serotonină).

Acţiunea analgezică. 100 mg tramadol (pe cale orală sau iv) au o eficacitate identică cu o doza de 5-15mg morfină.

Eficacitatea analgezică maximă este la 60 min după administrare. Durata de acţiune este de 4-6ore. Se poate utiliza pe termen lung pentru tratarea durerii acute sau cronice.

Efecte secundare. Riscul de depresie respiratorie este redus. Prezintă de asemenea un risc redus de tahifilaxie sau de dependenţă.

- prezintă efecte emetizante uneori marcante
- Ameţeli
- Sedare.

O doză unitară mai mare de 100mg măreşte incidenţa efectelor secundare. Efectele nu sunt decât parţial antagonizate de naloxon.

Posologie

Calea iv directă sau în perfuzie rapidă este responsabilă de creşterea greţurilor şi vărsăturilor. Asocierea cu un AINS este benefică din punctul de vedere al tratamentului durerii.

Pe cale orala:100mg/6ore

Administrarea de 50-100 mg iv la 4-6 ore, doza maximă pe zi fiind de 600 mg/24ore. Depresia respiratorie este mai mică decât în cazul celorlalţi parţial agonişti şi cu un grad de sedare moderat. Este bine suportat şi de bătrâni.

Administrarea pe injectomat 16-24mg/oră asigură o analgezic de bună calitate.

Intervenţie: Dacă sedarea este intensă, somnolenţa mare, şi durerea este de intensitate redusă chiar la mobilizare, doza se reduce treptat cu 4mg/h.

Contraindicaţii:

- sarcina;
- tratament cu IMAO;
- insuficienţă hepato-celulară gravă;
- epilepsie necontrolată;

Scanned with OKEN Scanner

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, doza trebuie redusă cu 50% sau intervalul prizelor dublat. Intervalul dintre prize este fixat la 12 ore la cei cu insuficienţă renală (clearance de creatinina <30mL/mn).

4. Codeina

Codeina este utilizată pentru combaterea durerii (se află pe treapta 2 din clasificarea OMS) dar şi pentru a limita tusea iritativă. Nu se administrează la pacienţi cu tuse productivă. Administrarea prelungită poate induce toleranţă şi dependenţă, ceea ce nu se întâmplă cu pacienţii care primesc medicamentul în scop terapeutic, timp limitat.

Intervenţie: Administrarea cu alimente-lapte reduce riscul iritaţiei gastrice. Administrarea se reduce treptat după administrare îndelungată pentru a evita eventualele simptome de sevraj. De atenţionat pacientul că nu are voie să conducă maşina sau să efectueze nici o activitate în care atenţia este esenţială din cauza reducerii capacităţii de adaptare şi prin scăderea atenţiei (21).

5. Mialgin (petidina, meperidina)

Poate fi utilizată ca analgezic dar mai mult pentru suprimarea frisonului în perioada postoperatorie sau în terapia intensiva.

Metabolitul mialginului – normeperidina este activ şi acţiunea lui nu este inhibată de naloxon. Timpul de înjumătăţire este de 15-30 ore. Acumularea sa în sânge poate determina după doze repetate, insuficienţă respiratorie şi efecte excitatorii neurotoxice – hiperreflectivitate, mioclonus, convulsii şi agitaţie.

Efecte secundare: anticolinergice. Retenţie de urina, tahicardie supraventriculară, reducerea blocului în cadrul flutter-ului atrial cu răspuns ventricular rapid!

Interacţiuni medicamentoase: cu inhibitorii de monoaminoxidaza. Sunt raportate decese induse de această interacţiune.

Nu se utilizează actual în tratamentul durerii acute sau cronice!!

Rolul asistentei: Se diluează o fiola (100mg) în 10ml ser fiziologic (10mg/ml) şi se administrează lent iv 15-25mg în 60s. Administrarea rapidă poate determina aceleaşi efecte negative ca şi administrarea morfinei.

OPIOIZI PARŢIAL AGONIŞTI

6. Pentazocina

Este utilizată pentru combaterea durerii, are acţiune agonistă pe receptorul K şi ă iar la receptorul ì este antagonist slab.

Rolul asistentei: De observat locul de injectare pentru a remarca simptomele de iritaţie sau inflamaţie. La pacienţii dependenţi de opioizi determină sindrom de abstinenţă. De supravegheat apariţia frisonului, crampe abdominale şi musculare, rinoree, lăcrimare, sughiţ, agitaţie, anxietate şi comportament de căutare, cerere de drog (pot acuza durere ştiind că durerea se tratează cu opioizi)

Intervenţie: Nu se amestecă în seringa cu barbiturice-precipita.

În general nu trebuiesc amestecate medicamente în aceeaşi seringă.

7. Butorphanol (Moradol)

Inhibă căile ascendente ale durerii la nivelul sistemului limbic, talamusului şi hipotalamusului. 2 mg administrate iv au acelaşi efect depresor respirator comparativ cu 10mg morfină. Depresia

Scanned with OKEN Scanner

respiratorie nu se agravează dacă se creşte doza. Administrarea îndelungată poate induce dependenţă fizică şi psihică.

Intervenţie si rolul asistentei: Se poate administra im profund şi trebuie de rotat locul de administrare. Se poate administra iv nediluat timp de 3 min. Pacientul trebuie ajutat să se rotească în pat, să respire adânc şi să tuşească la cel puţin 2 ore pentru a preveni apariţia atelectaziilor.

Poate induce sindrom de abstinenţă la pacienţii dependenţi de opioizi.

ANTAGONIŞTII OPIOIZILOR

Naloxon este utilizat pentru combaterea depresiei respiratorii induse de administrarea unei doze prea mari de opioizi. Administrarea unei doze mari, rapid poate elimina analgezia şi determină eliberare mare, brutală de catecolamine cu risc crescut de accident cerebral-hemoragic, infarct miocardic acut, edem pulmonar acut.

Rolul asistentei: Se evaluează frecvenţa respiratorie, presiunea arteriala, nivelul de conştientă până când efectul supradozării dispare. Efectul opioizilor depăşeşte durata de acţiune a antagonistului şi din acest motiv după o perioadă de respiraţie eficientă şi stabilitate hemodinamică însoţite de o stare de conştientă bună, pot reapare semnele de depresie respiratorie şi somnolenţa; de aici necesitatea de a repeta la nevoie antagonistul de opioid. La dependenţi poate determina sindrom de abstinenţă.

Intervenţie: Se administrează iv diluat câte 0,4 mg la 15-30 s.

Particularităţi legate de terapia cu opioizi

Acestea sunt legate de alegerea analgezicului, metoda de administrare, calea de administrare, dezvoltarea toleranţei, riscul de abuz şi de adicţie. Literatura este destul de confuză în ceea ce priveşte alegerea medicamentului.

în ceea ce priveşte metoda de administrare, utilizarea unei scheme fixe sau „la nevoie", discuţiile sunt clare: administrarea la intervale fixe este net superioară datorită menţinerii unui nivel seric de medicament care asigură un oarecare platou al concentraţiei de medicament, realizând astfel un nivel acceptabil al analgeziei cu un risc redus de efecte secundare toxice. Administrarea iv continuă pe injectomat este şi mai bună dacă monitorizarea respiratorie şi pulsoximetria sunt posibil de realizat.

O alternativa superioara este ACP (21).

Procesul de îngrijire de către asistentă

Evaluarea: Trebuie urmărită evoluţia şi de luat în considerare acuzele pacientului. Evaluarea durerii trebuie efectuată la cel puţin doua ore. Gradarea durerii trebuie făcută în funcţie de gradarea relatată de pacient şi nu de aprecierea personală a asistentei care poate fi ghidată de o serie de idei preconcepute inoculate prin diferite căi. Din literatură se poate face o condensare a problemelor şi a corecţiei legate de posibilele idei preconcepute în legătură cu durerea pacientului:

Scanned with OKEN Scanner

Concepţii greşite	Reconsiderare
Colectivul medical este autoritatea care decide natura şi existenţa durerii pacientului	Pacientul este autoritatea de recunoaştere a durerii sale; el trebuie crezut!
Pacientul se poate plânge de o durere mai mare decât este real, pentru un tratament preferenţial	Pacientul care utilizează durerea pentru „avantajul" lui poate suferi de o durere cat spune el de mare!
Durerea poate fi verificată de elemente de comportament şi fiziologice ca expresie a durerii	În timp elementele de comportament şi fiziologice sunt modificate prin adaptare. Absenţa lor nu implică absenţa durerii
Orice durere reală are o cauză identificabilă	Nu orice durere are o cauză identificabilă în acel moment. Orice durere este reală!
Durerea psihogena nu doare real	Durerea psihogenă nu are o localizare a senzaţiei
Durata si severitatea durerii pot fi prevăzute pe baza stimulului dureros	Nu există o relaţie directă şi invariabilă între un stimul şi percepţia durerii
Toţi pacienţii pot şi trebuie încurajaţi să aibă o toleranţă crescută la durere	Toleranţa la durere este un element personal, variind între pacienţi dar şi la acelaşi pacient în funcţie de situaţie
Colectivul medical tinde să evalueze corect severitatea şi existenţa durerii pacientului	Colectivul medical tinde să considere durerea mai mică decât o resimte pacientul

Alături de evaluarea durerii, asistenta trebuie să aibă în vedere restul medicaţiei pe care pacientul o primeşte. Va recunoaşte reacţiile alergice şi modificările de reactivitate anterioare la medicamente.

Trebuie să remarce imediat alte probleme medicale care pot apare: sângerare gastrointestinală, perturbarea funcţiei renale sau hepatice, tulburare respiratorie, aritmii cardiace.

OBSERVAŢIILE ASISTENTEI

1. Durerea acută/cronică este determinată de o cauză care trebuie depistată coraborând descrierea dată de pacient, modificarea tonusului muscular, comportamentul de conservare.

Indicaţie: Măsuri de refacerea confortului – schimbarea poziţiei, masajul spatelui. Se încurajează exerciţiile de relaxare. Administrarea de analgezice conform indicaţiilor. Verificarea modului în care pacientul se adaptează durerii şi cum controlează situaţia: de ex. apasă, fixează locul leziunii când tuşeşte. Asigură pacientul că primeşte medicaţia pentru durere şi încurajează reducerea dozei când este posibil. Caută să identifice metode prin care pacientul îşi poate minimaliza suferinţa, câştigă autocontrolul şi scade senzaţia de neajutorare.

Prognosticul dorit/evaluare: Durerea descrisă este mult redusă şi controlată. Urmăreşte tratamentul indicat. Discută metode prin care durerea poate fi redusă de pacient prin propriile metode.

2. Tulburările de somn legate de durere.

Indicaţie: Creează un mediu relaxant. Administrarea medicaţiei analgezice cu o ora înaintea orei de somn.

Prognosticul dorit/evaluare: Pacient relaxat, capabil să doarmă corespunzător, senzaţie de confort, de bine.

3. Constipaţie, afectare tranzitului este indusă de schimbarea activităţii, reducerea aportului de lichide.

Indicaţie: Informaţii asupra ingestiei de lichide, alimente cu fibre, încurajează şi ajută mobilizarea precoce.

Prognosticul dorit/evaluare: Menţinerea unui aport corespunzător de fibre şi lichide. Restabilirea unui tranzit normal. Mobilizarea pacientului conform condiţiei sale şi a indicaţiilor date de medic.

Scanned with OKEN Scanner

4. Cădere, accidentare posibil induse de medicaţie.

Indicaţie: Să aibă informaţii despre efectele secundare la nivelul SNC al analgezicelor de tip opioid (sedare, reducerea atenţiei, incapacitate de concentrare, ameţeala). Atrage atenţia pacientului să nu execute activităţi, să nu se mobilizeze fără supraveghere.

Prognosticul dorit/evaluare: Se asigură de înţelegerea posibilelor efecte secundare. Aranjează mediul din jurul pacientului pentru a reduce riscul de accidente.

Responsabilitatea asistentei: Verifică cu atenţie medicaţia prescrisă şi eticheta fiolei, tabletei de administrat. Verifică concentraţia, doza, intervalul de administrare.

Monitorizează efectele secundare ale medicamentelor administrate.

Pentru opioizi: – depresia respiratorie, greaţa, vărsăturile, retenţia de urină, apariţia pruritului.

Pentru AINS: – posibilitatea apariţiei de complicaţii gastrointestinale, renale, hepatice şi în primul rând a reacţiilor alergice.

BIBLIOGRAFIE

1. **R. Barkin, D. Barkin.** Pharmacologic Management of Acute and Chronic Pain: Focus on Drug Interactions and Patient Specific Pharmacotherapeutic Selection. Southern Medical Journal. Voi 94, no.8 aug. 2001.
2. **Barbin C., Carreres C., Fletcher D.** Evaluarea durerii in sala de trezire. In: Actualizări 1997, Societatea Francofona de Studiu a Durerii, SOFRED ed, Sauramps Medical: Montpellier, 1997.
3. **Byers V.L.** Drugs that provide pain relief in: Pharmacotherapeutics, a nursing process approach, Merrily Mathewson Kuhn eds. Secon edition F.A. Davis Company Philadelphia 1991.
4. **Bruce Ferrell.** A complex subjective and unpleasant sensation derived from sensory stimuli and modified by memory, expectations, and emotions. New England Journal of Medicine Vol.317 No 21: Pages 1321-1329, 19 November 1987.
5. Charta pacientului spitalizat: Circulara DGS/DH 95-22 din 6 mai, 1995, Franţa
6. Circulara DGS/DH 98/586 din 11 feb 1998 Franţa – referitoare la aplicarea planului de acţiune trianual de lupta contra durerii in aşezămintele de sănătate şi în instituţiile medico-sociale.
7. Circulara DGS/DH/DAS 99/84 din 11 feb 1999 Franţa – cu privire la aplicarea de protocoale de însărcinare cu tratamentul durerii a echipelor pluridisciplinare medicale şi de îngrijire din aşezămintele de sănătate si instituţiile medico-sociale.
8. **Cocagne F., Gibassier D., Minonde Y., Allano G.** Planul de asigurare a calităţii durerii peri-operatorii: anchete de satisfacţie-pacienţi. În: Actualizări 1998, Societatea Francofonă de Studiu a Durerii, SOFRED ed Paris, 1998: 85-99.
9. Conferinţa de consens: îngrijirea durerii postoperatorii la adult si la copil. Ann Fr. anestezist reanimare; 17: voi. 6.
10. **Ostin C. Mungiu.** Algeziologie Generală. Editura Polirom Iaşi 1999.
11. **O.C. Mungiu, Georgeta D. Ionescu, Liliana Tarţău.** Algeziologie Specială -O.C.Mungiu ed. Editura Polirom Iaşi 2000.
12. **Kathryn M. Rexrode, MD; Iulie E. Buring, ScD; Robert J. Glynn, ScD; Meir J. Stampfer, MD; Linda D. Youngman, PhD; J. Michael Gaziano, MD,** MPH Analgesic Use and Renal Function in Men J AM A. 2001; 286:315-321.
13. **Kest B, Wilson SG, Mogil JS.** Sex differences in supraspinal morphine analgesia are dependent on genotype. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289:1370-1375.
14. **Michael Ashburn, M.D., Arthur G. Lipman, Pharm. D.** Key ways to understand and assess pain International Association for the Study of Pain IASP Newsletter 2000-2
15. **Maurizia Capuzzo. Anna Pinamonti, Emiliano Cingolani, Luigi Grassi, Margherita Bianconi Patrizia Contu, Gaetano Gritti, Raffaele Alvisi** Analgesia, sedation, and memory of intensive care Journal of Critical Care September 2001 • Volume 16 • Number 3
16. **L. Sandu.** Cum tratăm durerea, Editura Teora Bucureşti 1996.
17. **B. Walder, M. Schafer, I. Henzi, M. R. Tramer** Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain A quantitative systematic review Anesthesia and Analgesia 2001; 86:1219-24
18. **R.A. Dionne, A.A. Khan, S.M. Gordon** Analgesia and COX-2 inhibition National Institute of Dental and Craniofacial Research, NIH, Washington, USA
19. **Cryer B; Feldman M** Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1998 May, 104:5, 413-21
20. **Carol A. Bodian, Dr.P.H.; Gordon Freedman, M.D.; Sabera Hossain, M.S; James B. Eisenkraft, M.D, Yaakov Beilin, M.D.** The Visual Analog Scale for Pain Clinical Significance in Postoperative Patients Anesthesiology 2001;95:1356-1361

Scanned with OKEN Scanner

21. **Task Force on Acute Pain L.B.Ready, W.Th.Edwards** eds. Management of acute pain: A practicai guide IASP Publications Seattle 1992.
22. **Maze A., Sheinin M:** Molecular pharmaco-logy of alfa2-adrenergic receptors, Anesth.Pharmacol.Rev. 1:233,1993.
23. **Maze MB, Tranquilli W:** Alfa2-adrenoreceptor agonists: Defining the rol in clinical anesth.Anesthesiology 74:581,1991.
24. **Reuben SS. Steinberg RB, Madabhushi L:** Intravenos regional clonidine in the management of sympathetically mediated pain. Anesthesiology 1998;89:527-30.
25. **Reuben SS,Klott ML,** Intravenos regional anesthesia with lidocaine and clonidine. Anesthesiology 1998;89:A857.
26. **Ruben SS, Neil Roy Connelly:** Postoperative Analgesia for outpatient Arthroscopic Knee Surgery with Intraarticular Clonidine. Anesth. Analg. 1999; 88:729-33

Scanned with OKEN Scanner

UTILIZAREA OPIOIZILOR LA PACIENŢII CU BOLI HEMATOLOGICE: PARTICULARITĂŢI FARMACO-CLINICE

Elena Albu, Angela Dăscălescu, C. Dănăilă, Ostin C. Mungiu

INTRODUCERE

Patologia hematologică cuprinde o gamă largă de boli şi circumstanţe în care durerea acută sau cronică este prezentă ca simptom dominant. În funcţie de intensitatea durerii şi mai ales de persistenţa ei se ridică problema importanţei tratării acesteia, respectiv, stabilirea unei strategii terapeutice optime, eficiente. Pe lângă durerea ce însoţeşte proceduri de diagnostic şi asistenţă terapeutică cum ar fi efectuarea unei biopsii, instalarea unui cateter, în bolile hematologice pot exista o serie de complicaţii legate de evoluţia bolii (infarcte, infecţii, osteolize, fracturi) de tratamentul medicamentos (flebite, extravazări accidentale, necroze perivasculare, etc.) în care simptomul dominant este durerea, şi nu de puţine ori durerea atroce. Din acest motiv, analgeticele opioide reprezintă o medicaţie frecvent utilizată în patologia hematologică şi nu întotdeauna este vorba despre o boală oncologică hematologică. Până în prezent, în legislaţia din ţara noastră prescripţia medicaţia în condiţii de ambulator a analgeticelor opioide este legată strict de patologia oncologică. Orice altă situaţie de durere acută legată de boală hematologică beneficiază de tratament analgetic opioid în condiţii de spitalizare.

Durerea reprezintă elementul semiologic central în anemia falciformă (siclemia, drepanocitoza), mielomul multiplu, sindromul imunodeficienţei dobândite. Pe parcursul evoluţiei unor limfoame, durerea de tip neuropatic sau somatic apare ca urmare a progresiei masei tumorale solide care impune, pe lângă tratamentul antitumoral specific şi medicaţie analgetică eficientă.

CAUZE ALE DURERII ÎN BOLI HEMATOLOGICE

În bolile hematologice ne putem confrunta atât cu durere acută cât şi cu durere cronică. Aceasta poate fi prin exces de nocicepţie, neuropată, mixtă, în legătură cu boala sau în legătură cu tratamentul. În hemopatii maligne durerea poate fi cauza evoluţiei tumorale prin leziuni osoase (mielom multiplu), prin compresiuni şi infiltrarea structurilor nervoase periferice sau centrale cu atingerea fibrelor senzitive sau motorii (limfoproliferări, mieloproliferări), prin leziuni viscerale manifestate prin infiltrarea şi inflamaţia seroaselor, infiltrarea şi distensia viscerelor (limfoproliferări), infiltrarea şi ocluzia vaselor, infiltrarea şi leziuni cutanate şi mucoase sau complicaţii legate de imunodeficienţa indusă de medicaţia antineoplazică sau de boala însăşi cum ar fi nevrita zosteriană precum şi prin complicaţii legate de toxicitatea chimioterapiei cum ar fi durerea din mucite, neuropatii periferice toxice sau extravazări accidentale. Cele mai frecvente boli hematologice non-oncologice care se însoţesc de durere sunt anemia falciformă, hemofilia. În anemia falciformă durerea este cauzată de ocluzia microcirculaţiei de către eritrocitele deformate şi rigide cu ischemia şi necroza zonei interesate

Scanned with OKEN Scanner

(necroză aseptică de cap femural, distrucţia oaselor mici, leziuni ale corticalei extremităţilor oaselor lungi, infarcte mezenterice, infarcte pulmonare, etc.). În hemofilie, durerea reprezintă simptomul precoce în hemoragiile neexteriorizate, cum este cazul hemartrozelor, hematoamelor subcutanate şi submucoase, hematoamelor lojelor musculare, perioastale, intraosoase sau intramusculare. La aceşti pacienţi durerea reprezintă un semnal de alarmă pentru evoluţia locală a hemoragiei şi a aplicării tratamentului substitutiv (factorul VIII sau factorul IX ai coagulării). În acest caz durerea este determinată atât de distensia elementului anatomic interesat cât şi prin fenomenul inflamator ce se dezvoltă secundar. Durerea creşte ca intensitate în cazul evenimentului hemoragic acut sau este surdă persistentă în cazul artropatiei hemofilice, caz în care se însoţeşte de deformări articulare, anchiloze în poziţii vicioase, amiotrofii care antrenează disfuncţionalităţi locomotorii, suprasolicitări asimetrice ale grupelor musculare sau ale articulaţiilor contralateral, cauză suplimentară de durere.

MEDICAŢIA ANALGETICĂ OPIOIDĂ – UTILIZARE

În cazul anemiei falciforme tratamentul durerii din crizele ocluzive reprezintă principalul obiectiv. La acesta se adaugă aplicarea simultană a măsurilor terapeutice care limitează şi previne fenomenul de siclizare al hemoglobinei: hidratarea, corecţia acidozei, oxigenoterapia, tratamentul infecţiilor, antibioterapia, transfuzia şi schimbul transfuzional (exanguino-transfuzia). Combaterea durerii impune utilizarea încă de la început a analgeticelor puternice, opioide, cu creşterea dozelor până la controlul crizelor dureroase. Se începe cu morfină intravenos 3-4 mg la fiecare 15 minute până la controlul durerii. Apoi se continuă cu doza totală, care a controlat durerea, la fiecare 3 ore. În funcţie de intensitatea durerii şi de eficienţa măsurilor terapeutice ce combat siclizarea şi hemoliza se ajustează dozele de morfină parenterală. Consecutiv se pot asocia antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cum ar fi ketorolac, ketoprofen sau metilprednisolon pentru a potenţa efectul analgezic al opiaceelor, mai ales atunci când se suplimentează şi elementul inflamator. La 24 de ore se asociază morfină retard, pe cale orală, cu reducerea treptată a dozelor intravenoase până rămâne numai forma orală. Scoaterea formei injectabile este criteriul de externare al pacientului cu anemie falciformă cu criză vaso-ocluzivă. Un aspect particular la aceşti pacienţi este pseudoaddicţia la opiacee. În ciuda a ceea ce percepe medicul curant, incidenţa addicţiei la opiacee la pacienţii cu siclemie este redusă. Tendinţa pacientului de a creşte dozele este legat de nerealizarea efectului analgezic dorit din cauza dozele insuficiente şi nu de fenomenul de obişnuinţă. Pot fi utilizate toate tipurile de analgetice opioide. Deşi meperidina este opioidul cel mai frecvent utilizat pentru administrare parenterală nu reprezintă cea mai bună alegere la aceasta categorie de pacienţi deoarece este cel mai slab dintre opioizii potenţi, are un timp de înjumătăţire scurt de 2-3 ore, are o biodisponibilitate redusă în cazul administrării orale şi un nivel plasmatic redus cu variaţii diurne importante inexplicabile comparativ cu pacienţii în postoperator motiv pentru care nu realizează o combatere eficientă a durerii. În plus, metabolitul său, normeperidina, se acumulează şi are efecte stimulante ale sistemului nervos central (nervozitate, tremor, agitaţie, convulsii) ireversibile la naloxon. Agonist-antagoniştii şi agoniştii parţiali au rol limitat în controlul durerii cronice din siclemie. Deşi schema lor de administrare mai puţin riguroasă şi efectul lor limitat asupra depresiei respiratorii cântăresc greu comparativ cu alte caracteristici farmacologice, aceşti derivaţi nu sunt disponibili decât pe cale orală (cu excepţia pentazocinei) şi au efecte adverse psihotomimetice (halucinaţii, delir) ce nu pot fi neglijate. Limitarea utilizării lor în tratamentul durerii din siclemie este dată şi de dificultatea de a fi antagonizaţi de naloxon, precum şi de flexibilitatea redusă în utilizarea altor agonişti puri motiv pentru care creşte riscul interacţiunilor medicamentoase nedorite.

La pacienţii cu mielom multiplu utilizarea opioizilor în tratarea durerii reprezintă o opţiune de necesitate deoarece AINS sunt limitate de prezenţa frecventă a trombocitopeniilor iar eficacitatea

Scanned with OKEN Scanner

antiinflamatoarelor este deseori nesatisfăcătoare. Opioizii reprezintă unul din mijloacele de tratament a durerii din mielom. Pe primul plan se situiază medicaţia citostatică. Radioterapia locală poate ameliora rapid durerile rezistenţe la analgetice iar corticosteroizii şi bifosfonaţii controlează durerile provocate de osteoliză. Durerile de etiologie neuropată necesită administrarea de antidepresive. Una din complicaţii cele mai de temut la pacienţii cu mielom este reprezentată de fractura costală în volet care atrage după sine pe lângă durere o disfuncţie ventilatorie restrictivă severă cu hipoxie secundară. Mai mult, disfuncţia ventilatorie şi durerea pot fi factori favorizanţi pentru suprainfecţii respiratorii ce suplimentează hipoxia. La aceşti pacienţi s-ar ridica problema depresiei respiratorii induse de opioizi. Dependent de doză, opioizii deprimă direct centru respirator, astfel încât la supradoze se poate instala moartea. În practică cazurile de depresie respiratorie sunt relativ rare, fenomen explicat prin efectul stimulant al durerii asupra centrului respirator. Controlul perfect al durerii poate facilita depresia respiratorie de către opioizi. În realitate, instalarea fenomenului de toleranţă la acţiunile morfinei reduce riscul efectelor respiratorii semnificative. O stabilire corectă a dozelor de morfină limitează efectul de deprimare a centrilor respiratori. Probleme deosebite de ventilare ridică, însă, pacienţii care au o hiperreactivitate bronşică ce ar putea fi declanşată de eliberarea de histamină de către toţi derivaţii opioizi.

Nu sunt menţionate efecte ale opioizilor asupra sistemului hematopoetic. Din acest motiv utilizarea opioizilor la pacienţii cu boli hematologice nu cunoaşte limitări deosebite. Precauţii de utilizare se pun în discuţie în raport cu efectele adverse ale opioizilor, efecte care pot agrava evoluţia acestor pacienţi. De exemplu, scăderea peristaltismului şi a secreţiilor gastro-intestinale atât prin medicaţia opioidă cât şi prin toxicitatea chimioterapicelor anticanceroase facilitează staza intestinală, dezvoltarea florei intestinale oportuniste cu bacteriemii secundare şi sepsis. În contextul imunodeficienţei pacienţilor cu leucemii acute opioizii pot agrava evoluţia prin constipaţia pe care o determină. În plus, constipaţia rebelă indusă de opioizi poate agrava evoluţia pacienţilor cu trombocitopenii severe, crescând riscul hemoragiilor cerebrale şi a edemului cerebral secundar manevrei Valsalva din timpul defecaţiei. De aceea, controlul tranzitului intestinal la pacienţii care primesc analgetice opioide este un obiectiv important şi se realizează cu laxative osmotice, medicaţie prokinetică, dietă bogată în fibre şi lichide. Opioizii utilizaţi la pacienţii cu boli hemato-oncologice pot suplimenta greţurile şi vărsăturile induse de chimioterapia anticanceroasă ceea ce poate atrage după sine dezechilibre hidro-electrolitice severe şi agravarea evoluţiei pacienţilor. În acest caz emeza poate fi controlată de metoclopramid, dexametazonă, sau antagonişti de 5-HT3 (odansetron, granisetron).

Afectarea funcţiei hepatice atât prin infiltrare limfoidă cât şi prin citoliza indusă de chimioterapice antineoplazice poate diminua metabolizarea morfinei şi formarea metaboliţilor săi activi cu consecinţe asupra eficacităţii dozelor. De asemenea, un element primordial în urmărirea tratamentului cu opioizi la aceasta categorie de pacienţi este funcţia renală. Alterarea funcţiei renale prin nefropatie uratică sau mielomatoasă sau prin toxicitate medicamentoasă atrage după sine scăderea eliminării renale a metaboliţilor activi ai morfinei cu provocarea de efecte de supradozare.

CONCLUZII

Din discuţia prezentată se pot extrage câteva concluzii legate de utilizarea opioizilor la pacienţii cu boli hematologice:

- nu se cunoaşte o limitare de utilizare legată de boala în sine
- se folosesc opioizi potenţi şi se utilizează doze eficiente pentru controlul durerii
- se ajustează dozele în funcţie de particularităţile clinice a fiecărei forme de boală

Scanned with OKEN Scanner

- se evită meperidina, agonist-antagoniştii şi agoniştii parţiali
- medicaţia opioidă reprezintă doar un element în arsenalul terapeutic al dureri în bolile hematologice

BIBLIOGRAFIE

1. **Bădulescu F. Cârlig V. Voicu V.** *Bazele chimioterapiei antineoplazice*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1997
2. **Beutler E., Lichtman M., Coller B., Kipps Th.,** *Williams Hematology*, sixth ed., Mc Graw-Hill, New York, 2001
3. **Bild E., Miron L,** *Terapia cancerului – elemente de diagnostic şi tratament*, Ed. Tehnopress, Iaşi, 2003
4. **Dănăilă C.,** *Hematologie generală – elemente de diagnostic şi tratament*, Ed. Cermi, Iaşi 2004
5. **Dănăilă C.,** *Hematologie oncologică- elemente de diagnostic şi tratament*, Ed. Cermi, Iaşi 2004
6. **Goodman Gilman A.** *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. McGraw-Hill, New York, 1996
7. **Katzung B.G.** *Basic&Clinical Pharmacology*. Eighth edition, lange Medical Book/McGraw-Hill, New York, 2001
8. **Miron L, Miron Ingrith,** *Chimioterapia cancerului*, Ed. Kolos, Iaşi 2005
9. **Mungiu, O.C.,** *Tratat de algeziologie*, Ed. Polirom, Iaşi 2002
10. **Păun R.** *Tratat de medicină internă – hematologie, vol I,.II*, Editura Medicală, Bucureşti, 1999
11. **Ritter J.M., Lewis L.D., Mant T.G.K.** *A textbook of clinical pharmacology*. Fourth edition. Oxfort University Press Inc. New York, 1999
12. **Waller D.G. Renwick A.G. Hillier K.** *Medical Pharmadcology and Therapeutics*. W.B.Saunders, Edinburgh, 2001

Scanned with OKEN Scanner

BUTORFANOLUL ÎN ANESTEZIA MONITORIZATĂ

V. M. Diaconescu, S. Patrulea, D. Dăscălescu, L. Colar, G. Tinică, E. Săndică, A. Ciucu, O.C. Mungiu

INTRODUCERE

Realizarea chirurgicală a fistulei arterio-venoase pentru dializa cronică este o intervenţie considerată de mică amploare, dar la un pacient cu o sensibilitate dureroasă modificată şi care în multe cazuri este amplificată printr-un prag dureros redus, poate crea probleme de dozaj şi de efecte secundare.

Posibilităţile anestezice pornesc de la anestezia locală, blocul nervos axilar sau blocul de plex scalenic până la anestezia generală. Tulburările de coagulare pe care le au unii dintre pacienţi cât şi absenţa unui aparat de stimulare nervoasă pentru depistarea filetelor nervoase, fac uneori utilizarea blocurilor periferice mai dificil de realizat. Din aceste motive am preferat o tehnică de anestezie monitorizată: anestezie locală limitată la nivelul tegumentului şi administrarea intravenoasă de medicamente anestezice cu potenţial analgezic bun.

Sedarea conştientă, conform consensului redactat între ASA (American Society of Anesthesiology) şi Asociaţia Americană a Stomatologilor, este definită ca deprimare controlată a stării de conştientă, ce permite pacientului să-şi menţină reflexele căii aeriene şi să răspundă corespunzător la stimulii fizici şi la comenzi (1). Anestezia monitorizată este asigurată doar de un medic anestezist care administrează medicamentele necesare pentru obţinerea analgezici şi sedarea necesare intervenţiei chirurgicale programate, cu menţinerea reflexelor căii aeriene şi posibilitatea de a răspunde corespunzător la comenzi (2).

Butorphanolul este un benzomorphan cu puternice acţiuni agonist-antagoniste opioide, care posedă o eficacitate analgezică de 3,5-7 ori mai mare decât morfina şi de 30-40 de ori mai mare decât meperidi-na (3). Biitorphanolul acţionează ca antagonist competitiv la nivelul receptorului u şi ca agonisi pe receptorii k şi 8 (4,5,6). Unii autori consideră că efectele psihotomiraetice ale medicamentului ar fi rezultatul efectelor agoniste la nivelul receptorului sigma (7), După alţi autori, acest receptor este considerat ca un subreceptor k (8).

Butorphanolul are avantajul de a fi mai puţin deprimant respirator decât morfina (efect plafon – „ceiling effect" – la doze mari) (4). Acest opioid este indicat pentru tratarea durerii acute şi în special în durerea postoperatorie (9,10). Unii autori au semnalat că asocierea sa cu Enfluran, în cadrul anesteziei generale balansate, determină reducerea MAC (minimal anesthetic concentration) (11,12).

Sensibilitatea la durere (pragul durerii) apare diferit între sexe (13,14), dar sunt şi date care infirmă aceste diferenţe semnalate mai frecvent în studiile experimentale şi în perioada postoperatorie şi nu pe perioada operatorie (14).

Există câteva date care relevă o eficacitate mai mare pentru substanţele agonist-antagoniste opioide cu acţiune pe receptorii k pentru tratarea durerii acute postoperatorii la femei, comparativ cu bărbaţii (15,16).

Scanned with OKEN Scanner

Plecând de la aceste date şi de la rezultatele unor cercetări anterioare ale unora dintre noi (17,18), ne-am propus să evaluăm valoarea analgezică a acestui agent farmacologic în cadrul unor intervenţii chirurgicale care determină un nivel mediu de durere.

Am considerat că utilizarea acestui medicament poate satisface nevoia de analgezic şi de securitate pentru pacientul cu insuficienţă renală, chiar dacă eliminarea sa este pe această cale, depresia respiratorie indusă, dacă este monitorizată corespunzător, va preveni accidentele intraanestezice.

Metodă

În perioada 2001 mai – 2003 septembrie, au fost operaţi 150 de pacienţi cu Insuficienţă Renală Cronică, aflaţi pe program de dializă, la care s-a realizat fistulă arterio-venoasă. Studiul a fost efectuat la pacienţi din clasa II-III AşA, cu vârste cuprinse între 35-60 am.

Am creat două loturi de câte 110 pacienţi 62 de sex masculin şi 48 sex feminin, la care s-a utilizat butorfanol şi 40 pacienţi, 24 sex masculin şi 16 sex feminin, în lotul martor.

Lotul martor: a primit ca medicamente anestezice: midazolam 0,05 mg/kg, fentanyl 10ug/oră, propofol 3,6 mg/kg/oră. La pacienţii cu un prag, dureros mic, care acuzau durere la manevrele chirurgicale de la începutul intervenţiei, am asociat keta-, mina 10mg/oră, după o doză de încărcare de 1mg/kg,

Lotul B a primit midazolam.0,05 mg/kg, butorfanol 0,05-0,l mg/kg la inducţie, apoi câte 1-2 mg la interval de 15-20 minute. Pacienţii cu prag dureros redus au primit ketamina 10 mg/oră din inducţie (pacienţi pare acuzau durere importantă la simpla canularea a venei periferice).

La toţi pacienţii a fost efectuată şi anestezie locală la tegument cu bupivacaină 0,125-0,250%.

Monitorizarea a constat în supraveghere continuă ECG cu 3 sau 7 derivaţii, presiune arterială neinvazivă la 10-15 min, SpO2 continuu, capnografie, temperatura rectală continuu.

Toţi pacienţii au avut sistem de încălzire cu aer cald, temparatura nu a scăzut sub 36,5°C.

Eficacitatea analgezică a fost evaluată prin monitorizarea datelor fiziologice ca frecvenţă cardiacă, presiune arterială, dar şi prin chestionarea pacientului asupra existenţei senzaţiei dureroase când nu dormea deci o echivalenţă a Scalei Verbale a Durerii cât şi prin absenţa mişcărilor membrului asupra căruia chirurgul acţiona.

Evaluarea funcţiei respiratorii (FR) şi a modului de ventilaţie am realizat-o prin datele de monitorizare prezentate mai sus dar şi printr-o scală simplificată:

R0: FR>10 şi respiraţie calmă
R1.: FR>10 şi respiraţie zgomotoasă
R2: FR>10, respiraţie neregulată, obstrucţie şi tiraj
R3: FR<10, pauze respiratorii sau apnee

Evaluarea sedării a fost realizată cu o scală simplificată:

S0: Bolnav complet treaz şi vioi
S1: Bolnav somnolent
S2: Bolnav adormit, trezit prin stimulare verbală
S3: Bolnav adormit, trezit prin stimulare dureroasă

Rezultate

Toţi pacienţii care au fost supuşi acestui tip de intervenţie au suportat foarte bine intervenţia chirurgicală cu acest tip de anestezie.

Toţi pacienţii au fost stabili hemodinarrsic, variaţiile tensionale fiind cu – f 12% sau cu – 10% faţă de valorile tensiunii arteriale medii. Variaţii mai mari pozitive le-am interpretat ca fiind generate de durere şi am suplimentat analgezicul. Fiind pacienţi hipertensivi în majoritatea cazurilor a fost nevoie de a administra şi un medicament vasodilatator.

Pacienţii din lotul martor au prezentat un grad de sedare S3 care nu a permis comunicarea cu pacientul pentru evaluarea durerii.

Scanned with OKEN Scanner

Pacienţii din lotul B au apreciat la chestionare, durerea ca fiind absentă sau minoră.

Tabelul 1
Loturile de pacienţi şi medicamentele utilizate

Medicament	Lot martor	Lot butorfanol
ANESTEZIC LOCAL	BUPIVACAINĂ 0,125-0,25%	BUPIVACAINĂ 0,125-0,25%
MIDAZOLAM	0,05mg/kg	0,05mg/kg
FENTANYL	10 µg/oră	
PROPOFOL	3,6mg/oră	
BUTORFANOL		0,05-0,1mg/kg-inducţie; I-2mg/15-20min-mentinere
KETAMINA La pacienţii cu prag redus	1mg/kg – Inductie 10mg/ora	10mg/oră

. La pacienţii la care s-a utilizat proteză vasculară pentru realizarea fistulei, fiind nevoie de tunelizare subcutană, deci o agresiune mai mare cu potenţial algogen crescut, nevoia de analgezic a fost mai mare şi am administrat 4-6 mg butorfanol anterior începerii manevrei de tunelizare.

Nu am detectat necesitatea utilizii unor doze diferite de analgezic opioid sau de agonist k între pacienţii de sexe diferite şi nici semnalarea unui nivel dureros diferit pentru pacienţi cu profil asemănor. Totuşi pacienţii cu spitalizare îndelungată şi cu intervenţii repetate au necesitat doze cu 3-5 mg de butorfanol mai mari decât pacienţii la care se executa fistula pentru prima sau a doua oară. Diferenţele cantitative între pacienţii comparabili au fost de maxim 1-2 mg ca doză totală, deci nesemnificativă.

EVALUAREA DURERII INTRAOPERATORII

Toţi pacienţii au prezentat sedare care a fost gradată între Sl şi S2. La comandă verbală, 90% dintre ei răspundeau coerent sau executau comenzile. La 14% [l5] dintre pacienţi, aceste reacţii au fost executate cu o perioadă de latenţă de 5-10 secunde.

Depresia respiratorie a fost remarcată la 10% [11] dintre pacienţi fiind cotată R2 dacă doza de butorfanol a fost de 10mg injectată în bolus rapid, ceea ce a necesitat manevre de eliberare a căii respiratorii-ridicarea şi împingerea anterioară a mandibulei sau utilizarea pipei Guedel. În 2,7% [3] cazuri evaluarea depresiei respiratorii a fost R3, fiind nevoie de ventilaţie pe mască timp de l minut din cauza administrării aproape simultan de midazolam şi butorfanol. După acest episod, administrarea în mod titrat de butorfanol nu s-a mai însoţit de perturbări respiratorii.

SpO2 a fost menţinut continuu între valori de 95-98% prin administrare de O2 pe mască. Capnografia a relevat valori cuprinse între 29-35 mmHg.

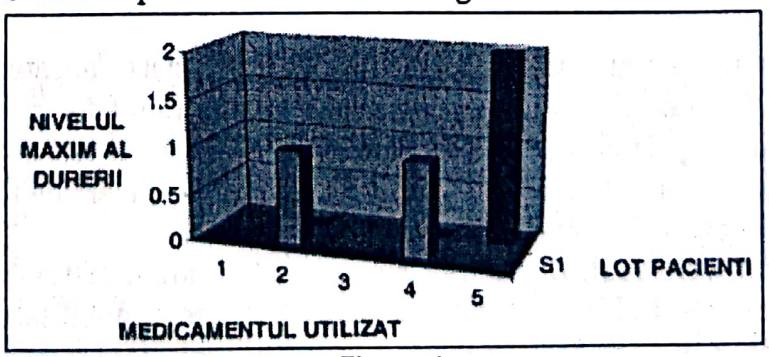


Figura 1
Evaluarea durerii intraoperatorii

1 şi 2 = lot martor; 2 fiind pacienţii cu prag dureros redus, 3 şi 4 = lot butorfanol; 4 fiind pacienţii cu prag dureros redus, 5 nivelul schematic pentru durerea medie (neatinsă însă) 0,1,2 la nivelul maxim al durerii reprezintă echivalarea numerică pentru Scala Verbală a Durerii-0 = absenţa, 1 = minimă, 2 = medie Seria Impacienţii care nu au primit ketămina; Seria 2 = pacienţii care au primit şi ketamina, iar pentru lotul butorfanol care au primit doze suplimentare de medicament.

Scanned with OKEN Scanner

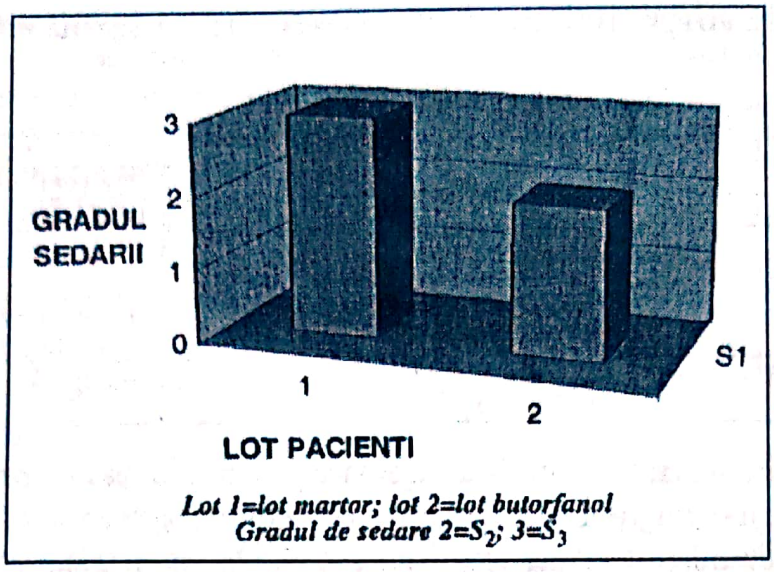


Figura 2
Nivelul sedării

La sfârşitul intervenţiei, toţi pacienţii erau uşor somnolenţi şi puteau fi treziţi prin comandă verbală fiind capabili să treacă cu ajutor al personalului, pe targa de transport către salonul de postoperator, unde au fost supravegheaţi până a doua zi.

Scorul durerii în perioada postoperatorie imediată a fost de la absenţa durerii până la durere uşoară, pe Scala Verbală a Durerii.

DISCUŢII

Butorfanol tartrate este un analgezic din seria fenantrene cu acţiune agonist-antago-nista pe receptorii opioizi m (receptorii m sunt responsabili de depresie respiratorie, euforie, analgezic supraspinală, dependenţă, bradicardie), acţiune agonistă pe receptorii k (stimularea receptorilor k produce analgezic spinală, sedare, mioză). Prezintă efecte nesemnificative pe receptorii d (stimularea receptorilor d determină halucinaţii, stimulare vasomotorie, dis-forie).

Efectul analgezic marcat al butorfanolu-lui este în principal datorat acţiunii agoniste pe receptorii k. Potenţa butorfanolului este de 5 ori mai mare comparativ cu morfina.

Farmacocinetica relevă o distribuţie într-un volum foarte larg şi posibilitatea atingerii unor nivele tisulare înalte.

Metabolizarea este hepatică, eliminarea este pe cale renala, cu un timp de înjumătăţire plasmatic de 3-4 ore (4).

Butorfanolul a fost utilizat cu succes în ambele faze ale anesteziei balansate: atât an inducţie, cât şi în menţinere (11). Efectele cardiovasculare ale butor-fanolului sunt descrise sub forma creşterii presiunii la nivelul circulaţiei pulmonare, dar cu valori mai mici decât cele induse de pentazocină. Modificarea rezistenţei vasculare pulmonare este minimă, iar creşterea rezistenţei vasculare sistemice este descrisă numai la doze foarte mari.

Nu s-au înregistrat creşteri ale travaliului cardiac şi al consumului de O2 miocardic cum este cazul pentazocinei. În unele studii butorfanolul a arătat o tendinţă de stabilizare a tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace (3,10).

În ceea ce priveşte efectul asupra aparatului respirator: depresia respiratorie este variabil cotată de la minimă până la o depresie evaluată ca fiind medie: 2mg butorfanol determină o depresie respiratorie echivalentă cu 10 mg de morfină, dar fenomenul este de tip prag.

Timpul de înjumătăţire pentru butorfanol la pacientul cu insuficienţă renală care prezintă un clearance de creatinină sub 30 ml/min este de peste 10 ore, ceea ce reprezintă o dublare a timpului de

Scanned with OKEN Scanner

eliminare. Nu am găsit studii pentru pacienţii fără diureză, dar cum 70-80% din cantitatea de substanţă se elimină renal şi doar 15% prin fecale, în timp, dacă administrarea continuă, se produce acumularea substanţei.

La pacienţii noştri, durata intervenţiei este între 1,5-4 ore. În situaţia în care intervenţia a depăşit 2 ore am observat că necesarul de butorfanol se reduce şi am administrat l mg la 30 apoi la 40 de minute.

După doza iniţială de midazolam de 2-3 mg de la inducţie nu mai este necesară readministrarea benzo-diazepinei datorită capacităţii butorfanolului de a induce sedare, care se menţine până la terminarea intervenţiei.

Sedarea pe perioada intervenţiei este suficientă şi asigură un confort bun pentru pacientul care nu realizează trecerea timpului şi nici poziţia care uneori poate fi incomodă. Nivelul 2-3 de sedare este acceptabil pentru că pacientul răspunde la comenzile anestezistului sau ale chirurgului.

Analgezia este suficientă pentru un grad de durere care poate fi considerat mediu, ceea ce asigură un confort bun pentru pacient.

Analgezia a fost comparabilă între pacienţii de sex diferit şi nu am remarcat nivele diferite semnificativ pentru pacienţii asemănători din punctul de vedere al experienţei dureroase sau al nivelului psi-hic (zile de spitalizare, număr de intervenţii algogene anterioare, grad de anxietate).

Depresia respiratorie este minoră dacă administrarea substanţei este făcută titrat ceea ce asigură o securitate acceptabilă în condiţiile unei monitorizări continue prin pulsoximetrie şi frecvenţă respiratorie.

Butorfanolul ca agonist k şi parţial agonist u, poate asigura o analgezic bună dacă doza de încărcare asigură ocuparea în proporţie de peste 80% a receptorilor de la nivelul măduvei spinării. Medicamentul, suferind fenomenul de prim pasaj, necesită, conform experienţei noastre, o doză mai mare de încărcare (de 0,05-0,1 mg/kg) care să asigure analgezia satisfăcătore începutului intervenţiei. Asocierea cu infiltrarea de anestezic local cu durată mare de acţiune, asigură un rezultat mai bun asupra controlului durerii dar şi reducerea sensibilizării periferice ceea ce garantează un tratament antinociceptiv adecvat.

Asocierea de ketamină în doză subanestezică asigură blocarea receptorului NMDA ceea ce va determina scăderea sensibilizării centrale şi reducerea posibilităţii de escaladare a fenomenului de înteţire (wind-up). Această asociere nu este necesară pentru toţi pacienţii, ci doar la pacienţii care prezintă un prag dureros scăzut datorită spitalizării îndelungate, experienţelor dureroase repetate sau unei labilităţi sensitive accentuate; în acest caz, administrarea de ketamină orar cu o doză de 0,15 mg/kg poate asigura o analgezic de bună calitate şi la pacienţii cu un prag dureros scăzut.

CONCLUZII

Datele noastre arată că butorfanolul în condiţiile administrării titrate, în sensul asigurării unei doze de încărcare la inducţie de 0,05-0,1 mg/kg urmată de administrarea a 1-2 mg la un interval de ISminute, asigură o analgezie de bună calitate pentru intervenţiile chirurgicale ce induc un grad mediu de durere. Durata intervenţiei nu reprezintă o problemă prin acumularea medicamentului decât în condiţiile insuficienţei renale sau hepatice severe. Butorfanolul induce sedare, dar în condiţiile unei intervenţii chirurgicale aceasta este benefică pentru pacient.

Depresia respiratorie determinată de butorfanol, nu prezintă un risc vital în condiţiile unei monitorizări prin pulsoximetrie şi a administrii de oxigen pe mască. Recomandăm butorfanolul prin acţiunea sa analgezică, ca alegerea de primă intenţie pentru intervenţiile chirurgicale care determină durere de intensitate medie.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **M. Consins** Acute and postoperative pain. in P. Wall D, R. Melzack eds. Textbook of Pain 3 rd edit. Churchill Livingstone Edinburg, London 1995 Ch. 19 pg. 357.
2. **Sa Rego M, Watcha Mf, White PF.** The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting AnesthAnalg 1997;85:1020-36.
3. ******* Opioid Analgesics in Martindale-The Extra Pharmacopoeia twenty-ninth edit. The Pharmaceutical Press london 1989.
4. **T. Reisine, G. Pasternak** Opioid Analgesics and Antagpnists. in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ninth ed. McGraw-HHI, New York, San Francisco, London, M/an, 1996.
5. **V. Stroiescu** Bazele Farmacologice ale practicii medicale, ed.VI-a ed. Medicală, Bucureşti, 1998.
6. **Barbara A.** Coda Opioids in P. Barash, B.F. Cullen, RK. Stoelting.eds. Clinical Anesthesia 3rd.ed. Lippincott- Raven Pub. Philadelphia, New York 1997, Ch.14.
7. Sofa Omoigui's Pain Drugs Handbook second ed. Blackwell Science UK London, 1998.
8. **Ostin C.** Mungiu Algeziologie Generală. ed. Polirom, Iaşi, 1999.
9. **K.M. Foley** Opioid Analgesics in Pa/h Management – in Opioids, vol.I-II, A. Herz ed. Springer-Verlag Berlin, Heildelberg, 1993.
10. **D. Fletcher** Quell place pour les Morphiniques? In Douleur medecine physique et de readaptation, – sous la direction de J. Pelissier et E.Viel ed. Masson, Paris, 2000.
11. **Murphy MR, Hug CC:** The Enflurane sparing effect of morphine, butorphanol,and nalbuphine.Anesihesiology 1982,7:489.
12. **Bowdle TA:** Partial agonisi and agpnist-antagonist opioids: Basic pharmacology and clinical applications. Anesthetic Pharmacology Review 1993, 1:135.
13. **Unruh AM.** Gender variations in clinical pain experience. Pain 1996; 65: 123-67.
14. **Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF.** Somatic symptom reporting in women and men. J Gen Intern Med 2001; 16:266-75.
15. **Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al.** Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. Nat Med 1996; 2:1248-50.
16. **Gear RW, Gordon NC, Heller PH, et al.** Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. Neurosci Lett 1996; 205:207-9.
17. **Diaconescu VM, Iosep G, Mungiu OC** Butorphanolul o alternativa în analgezia conştientă, Info Medica, 2001/1:34-36.
18. **Diaconescu VM, Iosep G** Utilizarea butorphanolului în anestezia generală din chirurgia toracică, Ziua Medicamentului, Iaşi, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERALGEZIA POSTMORFINICĂ – UN PARADOX CU CONSECINŢE TERAPEUTICE

Ostin C. Mungiu, Irina M. Jaba

INTRODUCERE

De peste două veacuri morfina constituie un analgezic de primă mărime în tratamentul durerilor severe fie ele acute sau cronice. Nu de puţine ori, mai ales în tratamentele de lungă durată, morfina devine, cu timpul, mai puţin eficientă, în pofida creşterii dozelor. Bolnavii se plâng de dureri din ce în ce mai mari care, de regulă, au fost puse pe seama evoluţiei bolii şi a instalării fenomenului de toleranţă la opioide (Mungiu, 2002, Ballantyne, 2003). Iată că observaţii clinice şi experimentale din ultimele două decenii aduc argumente convingătoare asupra faptului că durerea accentuată (***hiperalgezia***) sau cea generată de stimuli nenocivi (***alodinia***) se datorează de fapt... morfinei! Acest fenomen, cunoscut sub denumirea de ***durere paradoxală opioid-indusă***, a determinat numeroase echipe de cercetători să investigheze cu cele mai moderne metode, mecanismele posibile de producere şi implicaţiile lor clinice şi farmacologice. Nu este de mirare că s-a produs şi o revizuire conceptuală, unii cercetători calificând această durere drept durere „anormală" în contrast cu durerea „normală" – fiziologică. Această etichetare a primit însă replici prompte, bazate pe date experimentale, cum a fost cea a lui G. Simonnet care, arătând că durerea este un proces motivaţional, ce induce un set de comportamente coordonate, cu rol de a rememora un posibil pericol, consideră că hipersensibilitatea dureroasă postmorfinică e o etapă normală ce urmează analgeziei. Autorul nu descurajează utilizarea morfinei dar consideră necesară utilizarea de agenţi farmacologici care să prevină hipersensibilizarea dată de utilizarea cronică a opioizilor (Simonnet, 2003).

După cum este cunoscut eficacitatea opioizilor depinde şi de tipul de durere în care sunt utilizaţi. Astfel ***durerea de origine inflamatorie*** răspunde foarte bine la administrarea de opioizi în timp ce ***durerea neuropată*** (rezultată în urma lezării nervilor periferici sau a unor formaţiuni din SNC) este mai rezistentă la aceşti agenţi farmacologici.

Hipersensibilizarea la durere se poate produce ca urmare a interferenţei cu diferitele etape ale procesării impulsurilor nociceptive şi anume: a) *activarea*, b) *modularea*, c) *modificarea*; toate acestea fiind de fapt forme ale ***plasticităţii neuronale*** care oferă avantajul unei adaptări prompte la stimulii din periferie (Woolf, 2000). Nu e mai puţin adevărat că atunci când aceste mecanisme adaptative sunt excedate se produc modificări la nivel genetic, conexiuni medulare aberante şi chiar distrugeri neuronale ca urmare a procesului de apoptoză (tabelul 1).

Tabelul 1
Etapele producerii hiperalgeziei persistente şi a consecinţelor posibile (după Woolf şi Salter, 2000 cu modificările autorilor)

ACTIVARE	MODULARE	MODIFICARE
Traducere → Transmisie Amplificare → Transmisie	Sensibilizare centrală şi periferică	Genetică (c fos) Conexiuni aberante APOPTOZĂ

Scanned with OKEN Scanner

Modificările centrale au caracteristici diferite în funcţie de tipul de durere şi anume: a) în durerea inflamatorie se constată o creştere a activităţii receptorilor din cornul posterior ca urmare a acţiunii neurotransmiţătorilor, şi b) în durerea neuropată ca urmare a lezării nervului se observă o scădere a activităţii inhibitorii ce poate fi datorată reducerii nivelului de transmiţător, reducerii numărului de receptori specifici sau chiar ca urmare a distrugerii interneuronilor inhibitori (Woolf, 2000).

Menţionăm că hiperalgezia postmorfinică observată ca urmare a întreruperii administrării de morfină sau alţi derivaţi (de exemplu, remifentanil (Hood, 2003)) era cunoscută mai de mult, dar ceea ce a frapat a fost faptul că această hiperalgezie se instalează şi dacă morfina este administrată fără întrerupere (Mayer, 1999). Mai mult Liu şi Prother au descoperit că expunerea cronică la opioizi poate converti antagonişti în agonişti inverşi fapt demonstrat atât pentru receptorii miu cât şi pentru delta (Liu, 2002). Aceste fenomene aparent paradoxale au determinat numeroase laboratoare să investigheze mecanismele posibile de producere. S-au acumulat foarte multe date dar, din păcate, nu întotdeauna concordante, fie din cauza unor metodologii diferite fie din cauza diferenţelor obţinute *„in vivo"* sau *„in vitro"*. În cele ce urmează încercăm, (în premieră, credem) să conturăm o imagine de ansamblu a acestui fenomen complex care a prefigurat deja direcţii noi în terapia analgezică.

MODIFICĂRI CELULARE ŞI MOLECULARE ÎN DUREREA NEUROPATĂ ŞI HIPERALGEZIA POST OPIOIDĂ

Datele din literatură oferă informaţii cu privire la implicarea în procesele susmenţionate a numeroşi **transmiţători** (opioizi endogeni, colecistokinină, aminoacizi excitatori, oxidul nitric ş.a.), **receptori** (opioizi, glutamatergici, colecistokininici, interleukinici etc.), **enzime** (adenilciclaza, proteinkinaze, poli (ADP-ribozo) sintetaza (PARS), caspaza 3 ş.a.) şi chiar a **genelor „timpurii"**.

În urmă cu mai bine de un deceniu Stanfa şi colab. (1990) au evidenţiat rolul jucat de colecistokinină în activitatea opioizilor. Aşa cum s-a arătat mai sus, morfina şi alţi agonişti opioizi sunt mai eficienţi în prezenţa inflamaţiei decât în condiţii de normalitate acest fapt datorându-se nivelului scăzut de colecistokinină la nivel spinal, în inflamaţie. S-a demonstrat astfel că această moleculă transmiţătoare ***– colecistokinina, este un antiopioid endogen*** (Stanfa, 1994).

Spre deosebire de ce se întâmplă în inflamaţie, în condiţiile neuropatiei nivelurile de colecistokinină sunt crescute, fapt observat de Xu şi colab. prin studii de hibridizare in situ. Rezltatele obţinute i-au condus pe autorii citaţi la presupunerea că hiperalgezia ar fi rezultatul unei reglări ascendente (up-regulation) a nivelului colecistokininei în cornul posterior proces mediat în parte şi prin intermediul căilor descendente facilitatoare (Urban, 1996).

Cercetări concomitente ale altor autori (Laughlin, 1997) au permis acumularea de date ce demonstrează că în neuropatii se observă la nivel spinal o acumulare de peptide opioide endogene cum ar fi enkefalinele şi **dinorfina**. Această din urmă moleculă care are o oarecare activitate opioidă exercitată prin intermediul receptorului opioid k nu posedă însă acea porţiune terminală, N-tirozină, necesară pentru interacţiunea cu receptorii opioizi. Mai mult, secvenţa N-terminală a dinorfinei este identică cu cea a Leu-enkefalinei mediator de asemenea implicat în hiperalgezie. Se consideră actualmente că efectele principale ale dinorfinei sunt de fapt antiopioide (vezi Lai şi colab. „Paradoxul dinorfinei", 2001) deoarece această moleculă în doze mari determină paralizie fiind neurotoxică iar la doze mai mici potenţează eliberarea de aminoacizi excitatori (glutamat, aspartat) favorizând hiperalgezia mecanică şi termică (Laughlin, 1997; Gardell, 2002).

Date obţinute prin imunodetecţie evidenţiază că la numai cinci zile după lezarea unui nerv concentraţia dinorfinei în cornul posterior creşte semnificativ, creştere persistentă şi după 20 zile (Draisici, 1991). Investigând rolurile dinorfinei în procesele nociceptive Lai şi colab. au ajuns la

Scanned with OKEN Scanner

concluzia că ***în condiţii fiziologice*** această moleculă ar avea rolul de a bloca impulsurile dureroase din periferie (fapt demonstrat prin testul cu formalină: accentuarea numărului de contorsiuni dureroase ca urmare a administrării de ser antidinorfină) în timp ce în condiţii patologice se constată creşterea nivelului acesteia (ulterioară creşterii calciului intracelular). Această creştere ar duce la facilitarea eliberării unor transmiţători şi la potenţarea activităţii receptorului NMDA la nivel spinal – activitate net pronociceptivă.

Cercetând relaţia dinorfinei A cu colecistokinina, Fujimoto şi colab. au stabilit utilizând antagonişti ai receptorului colecistokininic (lorglumid sau PD 135158), că acţiunea dinorfinei este indirectă: ea este iniţiată la nivel spinal, urmează o cale ascendentă spre creier şi una descendentă care implică eliberarea colecistokininei la nivel spinal (Rady, 1999).

Acelaşi grup oferă date experimentale prin care se arată că antagonismul la analgezia morfinică observat după administrarea anumitor doze de pentobarbital este intermediat tot prin intermediul colecistokininei la nivel spinal (Rady, 1998).

Mult mai interesante sunt însă datele oferite de acest grup de cercetare în legătură cu rolul jucat de Leu-enkefalină în procesul de hiperalgezie opioid-indusă. După stabilirea legăturii între dinorfină şi colecistokinină autorii aduc argumente pertinente cu privire la rolul de agonist invers al Leu-enkefalinei pe receptorul δ_2 (efect blocat de antagonistul specific *naltriben*), rol care se traduce prin efect antianalgezic. Această descoperire pare a fi, după autorii citaţi, veriga lipsă între colecistokinină şi receptorul NMDA, care constituie etapa finală ce conduce spre hiperalgezie în durerea neuropată sau ca urmare a administrarii cronice de opioide (Rady, 2001).

Date recente (Wu, 2003) tind să arate că şi alte molecule endogene sunt implicate în mecanismele antianalgezice.

O astfel de moleculă este şi endomorfina-2 care la doze mari (1,75 – 35 nmol), administrată i.t. sau i.c.v. are efect antinociceptiv prin intermediul receptorilor miu în timp ce la doze mici (0,05 – 1,75 nmol) determină antianalgezie dacă este administrată concomitent cu morfina (metoda tail-flick). Prin utilizarea serului antidinorfinic acest ultim efect a fost contracarat ceea ce denotă că endorfina-2 la doze subanalgezice îşi exercită efectul prin eliberare de dinorfină A (1-17). (Wu, 2003)

Altă moleculă implicată în acţiunea antianalgezică realizată de unii opioizi endogeni este interleukina 1B. Utilizând un set de experienţe convingătoare Rady şi colab. au demonstrat că IL_1B este un mediator fiziologic supraspinal care se activează sub influenţa dinorfinei spinale şi care, la rândul ei eliberează un circuit descendent eliberator de colecistokinină la nivel spinal. Tot Rady demonstrase anterior că dinorfina eliberată la nivel spinal activează un circuit ascendent spre creier în care sunt implicaţi receptorii benzodiazepinici (fapt demonstrat de eliminarea acţiunii antianalgezice prin administrare i.c.v. de flumazenil un antagonist al receptorului benzodiazepinic central).

O altă direcţie de investigaţie a fost identificarea tipului de receptor benzodiazepinic implicat, deoarece s-a dovedit că împărţirea în receptori de tip central şi de tip periferic este eronată, receptorii „periferici" fiind prezenţi şi în SNC. Cercetările au arătat că distribuţia receptorilor benzodiazepinici sub a căror influenţă se eliberează IL_1B este diferită receptorii „centrali" se găsesc pe neuroni (care sunt săraci în IL_1B) în timp ce receptorii „periferici" sunt prezenţi pe astrocite care constituie sursa principală a IL_1B.

Astfel se conturează un circuit de tipul: dinorfină – receptor benzodiazepinici (central şi periferic) – IL_1B – colecistokinină – Leu-enkefalină – receptor NMDA, activarea ultimului determinând declanşarea procesului antianalgezic. Identificarea etapelor acestui circuit a fost posibilă prin utilizarea de antagonişti specifici pentru fiecare etapă cum au fost: serul antidinorfinic, flumazenilul (antagonist al receptorului BDZ, antiser anti IL_1B, antiser CCK, antiser anti Leu-enkefalina, MK 801 – antagonist NMDA) (Rady, 2001) (Figura 1)

Scanned with OKEN Scanner

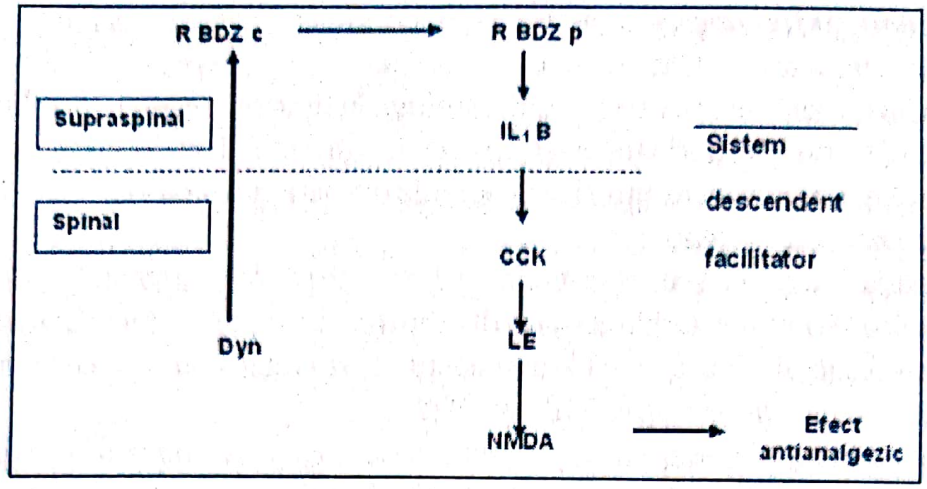


Figura 1
Etapele circuitului dinorfină – NMDA în producerea efectului antianalgezic postopioid

Printr-o serie de experimente ce au inclus stimularea electrică focală a diferitelor zone supraspinale (substanţa cenuşie periapeductală, porţiunea rostroventromedială bulbară, nucleul reticular dorsal ş.a.), Porreca, Ossipov şi colab. au arătat că stimularea cu curent de intensitate înaltă (50-100mA) este antinociceptivă în timp ce stimulii de intensitate joasă (5–25mA) au acţiune antianalgezică. Deoarece aplicarea în aceleaşi zone a unor neurotransmiţători excitatori (neurotensină, dinorfină, glutamat) determină de asemenea efect antianalgezic autorii au conchis asupra existenţei unui sistem nociceptiv facilitator descendent (Zhuo 1997, Vanderah 2001, Porreca 2002). Pe de altă parte în aceleaşi locuri în care stimularea electrică a dat analgezie, microinjectarea de morfină a avut acelaşi efect (Yeung J.C. citat de Porreca). Tot autorii mai sus citaţi avansează ipoteza că amplificarea activităţii sistemului facilitator ar fi rezultatul unei reglări ascendente (up regulation) a receptorilor NMDA la nivel spinal (Filds). Dată fiind importanţa acestor receptori atât în producerea durerii cronice cât şi în dezvoltarea toleranţei la opioide (mecanismele având un grad surprinzător de similaritate) vom prezenta câteva dintre faptele şi ipotezele legate de locul şi rolul receptorului NMDA în cadrul proceselor mai sus menţionate.

ROLUL NMDA ÎN EVENIMENTELE PRE- ŞI POSTSINAPTICE LEGATE DE HIPERALGEZIA POSTMORFINICĂ ŞI DE DUREREA NEUROPATĂ

Un fapt relativ nou este descoperirea prezenţei receptorului NMDA şi la nivel presinaptic nu numai postsinaptic (Liu 1994; Mayer 1999). Această localizare nu a scăpat cercetătorilor care au investigat posibilul rol jucat de acest autoreceptor în efectul antianalgezic şi hiperanalgezic indus de opioizi.

Folosind tehnica patch-clamp pe felii de creier Bie şi Pan au investigat rolul funcţional al transmisiei sinaptice via glutamat şi al receptorilor Kappa în condiţii de analgezie (opioid indusă) şi hiperalgezie (după suprimarea opioidului). Rezultatele cercetărilor au evidenţiat faptul că la nivel presinaptic (în nucleul *rafe magnus*, structură ce controlează transmisia spinală) receptorii K antagonizează efectele receptorului m atât în condiţii de analgezie cât şi de hiperalgezie, antagonizare ce se realizează ca urmare a inhibării transmisiei sinaptice glutamatergice (Bie 2003). Cercetări anterioare sugerau că în declanşarea acestor efecte, via receptorul NMDA ar fi implicată translocarea sau activarea proteinkinazei C sau a oxidului nitric (Mayer 1999).

O altă explicaţie a fenomenului de toleranţă şi a producerii durerii paradoxale postmorfinice a fost avansată de Mao şi colab. (2002) care, ca urmare a unor studii imunocitochimice, dovedesc faptul că morfina administrată cronic ar determina o reglare descendentă (down regulation) a ***transportorilor de glutamat***, fapt ce ar permite o acţiune prelungită a glutamatului pe receptorii

NMDA postsinaptici acţiune tradusă prin toleranţă la opioid şi durere „paradoxală". Se cunosc cel puţin cinci proteine transportoare Na-dependente, ale glutamatului cu rol de a recapta glutamatul atât la nivel neuronal cât şi glial protejând astfel neuronii postsinaptici de acţiunea excitotoxică a glutamatului (Mao 2002 sept.). Nu este deocamdată elucidat modul în care acest mecanism poate fi pus în concordanţă cu alte mecanisme ale toleranţei la opioizi propuse anterior. Oricum aceste studii deschid calea spre o nouă strategie analgezică ce are în vedere reglarea nivelurilor de transportori de glutamat la nivel sinaptic.

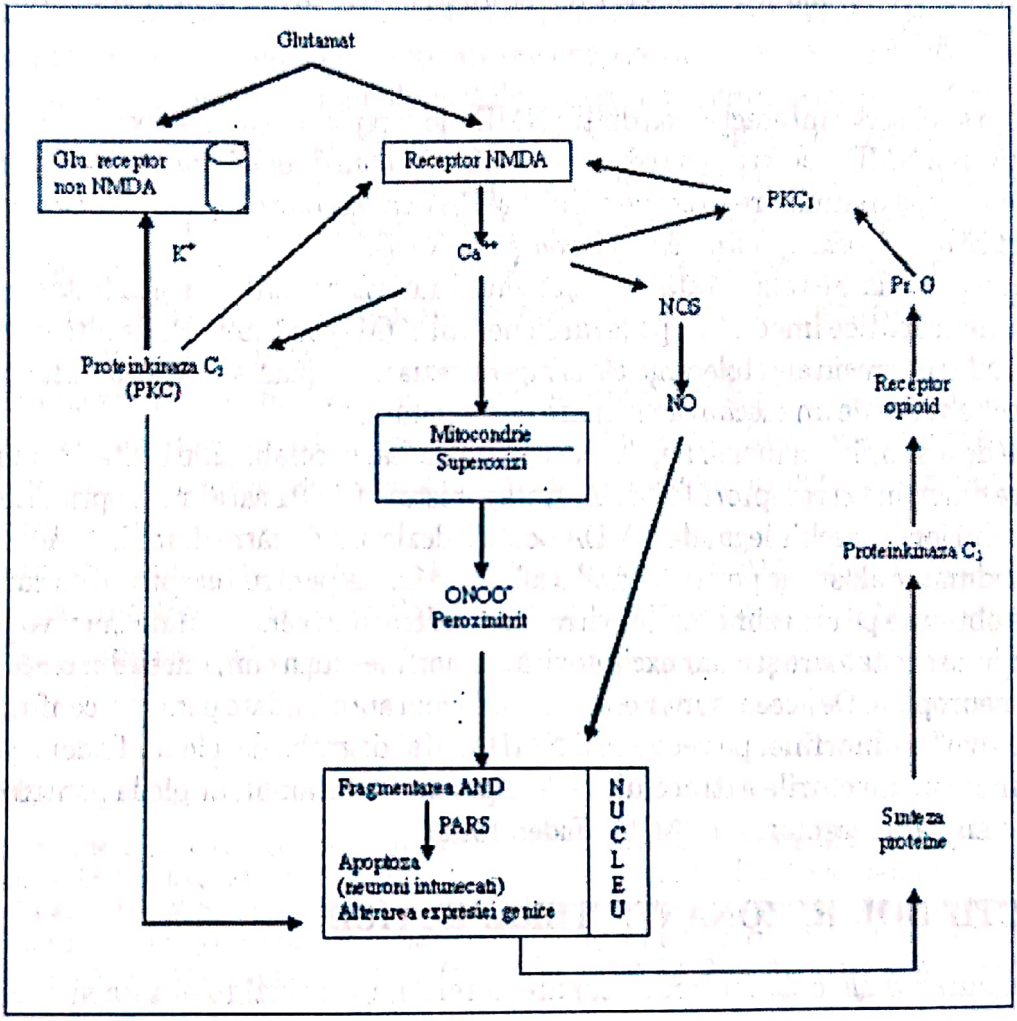


Figura 2

Acţiunea excitotoxică datorată stimulării excesive a receptorului NMDA din neuronii cornului posterior medular ca urmare a lezării nervilor periferici sau administrării cronice de morfină (după Mayer şi colab. cu modificările autorilor); PKC – proteinkinaza C, NMDA – N-metil-D-aspartat, Pr. G – proteina G, PARS – poli (ADP) riboz-sintetaza.

Referitor la acţiunea postsinaptică exercitată prin intermediul receptorului NMDA ea pare a fi de o complexitate remarcabilă implicând acţiuni membranare, citoplasmice, mitocondriale şi nucleare conform schemei furnizate de către Mayer şi colab. (Figura 2)

Potrivit acestor autori evenimentele biochimice neuronale se vor desfăşura în următoarele direcţii şi localizări:

- Membranar – acţiuni ale glutamatului asupra receptorilor specifici NMDA şi non NMDA;
- Citoplasmatic – intrarea Ca^{++} prin canalul ionic legat de receptorul NMDA cu:
  - posibilă activare a PKC_1 ce poate acţiona modificând receptorul (scoate Mg^{++} din canalul ionic);
  - activarea proteinkinazei C_2 care la rândul ei acţionează atât asupra receptorilor membranari glutamatergici cât şi la nivel nuclear unde determină alterarea expresiei genice urmată de

Scanned with OKEN Scanner

sinteza unor proteine care vor activa la rândul lor o altă proteinkinază (PKC_3) care are proprietatea de a decupla receptorul opioid m de proteina G asociată acestuia (acţiune antianalgezică);
- acţiune de stimulare a NO sintazei cu formare de oxid nitric;
- acţiuni la nivel mitocondrial ce vor duce la formare de superoxizi care în final vor acumula peroxinitrit ($ONOO^-$)

- Nuclear – atât NO cât şi peroxinitritul vor pătrunde în nucleu unde vor determina fragmentarea ADN-ului urmată de o creştere a PARS – enzimă reparatorie nucleară. Excesul de PARS inhibă respiraţia mitocondrială şi declanşează apoptoza cu formarea aşa numiţilor neuroni întunecaţi ("dark neurons").

După cum se observă interacţiunea dintre NMDA şi receptorii opioizi se poate realiza în ambele direcţii. Activarea NMDA determină reducerea analgeziei dată de opioizi iar administrarea repetată de opioizi determină o stimulare a receptorului NMDA (via receptorul opioid). *De aici, conceptul util pentru practică de a asocia opioidul cu antagonişti ai NMDA.*

Această recomandare e valabilă atât în tratamentul durerilor cronice dar şi ca tratament preventiv al durerilor neuropatice imediat după lezarea nervului (Mayer 1999). Pe de altă parte faptul că antagoniştii NMDA previn atât toleranţa cât şi hiperalgezia neuropată, se constituie într-un argument indubitabil că e vorba de un mecanism în mare parte comun.

Departe de a simplifica lucrurile, datele oferite de Lai şi colab. (2001) atestă o interacţiune directă între dinorfină şi receptorul NMDA. Antagonistul MK 801 care are proprietatea de a bloca selectiv canalul ionic deschis legat de NMDA poate fi dezlocuit de către dinorfină. Aceasta pare a fi astfel un modulator alosteric pozitiv având o afinitate înaltă pentru receptorul cu canalul închis. Aceste date obţinute pe experimente „in vitro" contrastează cu cele obţinute „in vivo" ce pledează pentru o acţiune excitatoare şi chiar excitotoxică a dinorfinei după cum reiese din cercetările legate de durerea neuropată. De aceea, sunt necesare studii mai aprofundate pentru a confirma o acţiune directă „in vivo" a dinorfinei pe receptorii NMDA. Mai degrabă datele lui Faden, care arată că dinorfina ar creşte nivelurile extracelulare de aspartat şi glutamat, ar pleda pentru o potenţare *indirectă* a activităţii receptorului NMDA (Faden 1992).

DIRECŢII NOI. REZONANŢE TERAPEUTICE

Efectele adverse ale opioizilor menţionate anterior, în special toleranţa şi dependenţa, au detreminat cercetătorii nu numai să înţeleagă mecanismele de producere ci şi să identifice posibile alternative opioide de analgezie.

Analizând modul de acţiune al morfinei şi având în vedere atât toleranţa cât şi hiperalgezia postmorfinică Colpaert a introdus ***conceptul traducerii semnalului***. Conform acestui concept *orice stimulare (input) a sistemului nociceptiv nu determină declanşarea unui singur efect ci a două efecte contrarii.* Astfel, la administrarea de opioizi analgezia ar constitui **efect de ordinul I** iar hiperalgezia **efect de ordinul II**. Administrarea cronică a opioidului duce la amplificarea efectului de ordinul II ceea ce explică instalarea toleranţei.

Originalitatea gândirii lui Colpaert a constat în modul în care a inversat datele problemei şi anume: o substanţă care iniţial ar produce durere conform conceptului traducerii semnalului ar declanşa concomitent şi un mecanism hipoalgeziant (efect de ordinul II) care în timp ar putea duce la instalarea unei analgezii eficiente (Colpaert 2003).

Parcurgând în aproape două decenii drumul de la teorie la practică Colpaert şi colab. au identificat o serie de liganzi capabili să antagonizeze analgezia morfinică. Aceşti liganzi acţionează pe receptorul $5HT_{1A}$.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre aceşti derivaţi metilaminopiridinici se remarcă cel al cărui nume de cod este F 13640 agent farmacologic foarte puternic pe receptorul $5HT_{1A}$. Acest agent s-a dovedit a fi imaginea „în oglindă" a morfinei fiind capabil să producă iniţial durere şi ulterior (după săptămâni de administrare) o ***analgezie persistentă echivalentă cu cea dată de morfină*** în doza de 10mg/kg (Colpaert 2002; Colpaert 2003).

Cercetările preclinice au fost desfăşurate în mai multe laboratoare şi au fost raportate concomitent la Congresul European de durere (EFIC IV) de la Praga – septembrie 2003 (Bruius 2003; Hao 2003). Cu toate acestea există încă numeroase întrebări fără răspuns cum ar fi cele privind rolul receptorilor de la nivel bulbospinal care răspund atât la activare opioidă, deci analgezică, dar care mediază, pe căi descendente facilitatorii o acţiune antianalgezică după expunerea cronică la opioizi (Colpaert 2002).

Experimentat pe mai multe modele de durere cronică F 13640 s-a dovedit a fi un analgezic deosebit de eficace în timp ce la animalele normale efectul analgezic nu se manifestă (Deseure 2003; Bardin 2003). Acest fapt aparent paradoxal poate fi pus în legătură cu neuroplasticitatea neuronală care permite modificări dramatice ale canalelor receptorilor şi enzimelor implicate în nocicepţie la nivelul ganglionilor spinali şi în cornul posterior medular ca urmare a lezării nervilor periferici (Yang februarie 2004; Buritova 2003).

Deşi hiperalgezia acută observată la animalele normale după administrarea agentului susmenţionat ar putea constitui o barieră pentru introducerea sa în clinică, administrarea sa în condiţiile durerii cronice neuropate a determinat analgezie fără a se înregistra o acutizare a durerii la debutul tratamentului.

Realizarea acestui analgezic nou ce pare să constituie o alternativă reuşită la terapia cu morfină l-a determinat pe bună dreptate pe Adam Smith să-şi intituleze editorialul pe această temă din Drug Discovery: „Exact ce aşteptam!".

BIBLIOGRAFIE

1. **Ballantyne Jane, Mao Jianren.** Opioid Therapy for Chronic Pain. N. Engl. J. Med. 349, 1943-53, 2003.
2. **Bardin L., Tarayre J.P., Malfetes N., Koek W., Colpaert F.C.** Powerful Analgesia Produced by the High-Efficacy $5HT_1A$ Agonsit, F 13640 in the Formalin Model of Pain. Abstract Book of IV EFIC Prague Congress 2003, Ed. Abstract 275 T, 2003.
3. **Bruius Slot L.A., Koek W., Tarayre J.P., Colpaert F.C.** Tolerance and Inverse Tolerance to the Hyperalgesic and Analgesic Actions of the Novel Analgesic F 13640. Abs. Book of IV EFIC Prague Congress 2003. Abs. No. 283W.
4. **Buritova J., Larrue S., Besson J.M., Colpaert F.C.** The novel analgesic and $5HT_1A$ Receptor Agonist F 13640 induces C-Fos Expression in the Rat Spinal Cord. Abstract Book of IV EFIC Prague Congress 2003, Ed. Abstract 276 F, 2003.
5. **Colpaert F.C.** A New Mechanism of Analgesia provokes the Mirror Inverse of Opioid Hyperalgesia. Abs. Book of IV EFIC Prague Congress 2003, Ed. Abstract 99, p.100.
6. **Deseure K.R., Adriaensen H.F., Koek W., Colpaert F.C.** Chronic Administration of the $5HT_1A$ Receptor Agonsit, F 13640 Induces Lasting Anti-allodynic effects in a Rat Model of Trigeminal Neuropathic Pain. Abstract Book of IV EFIC Prague Congress 2003, Ed. Abstract 279 F, 2003.
7. **Draisici G., Kajander K.C., Duhner R., Bennet G.J., Iadarola M.J.** Up-regulation of opioid gene expression in spinal cord evoked by experimental nerve injuries and inflamation. Brain Res. 560, 186-192, 1991.
8. **Faden A.I.** Dynorphin increases extracellular levels of excitatory aminoacids in the brain through a nonopioid mechanism. J. Neurosci. 12, 425-429, 1992.
9. **Faris P.L., Komisaruk B.R., Watkins L.R., Mayer D.J.** Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. Science, 219, 310-312, 1983.
10. **Gardell R., Wang R., Burgess S.E., Ossipov M., Todd W., Vanderah T., Malan Jr. Ph., Josephine Lai, Porreca Fr.** Sustained Morphine Exposure Induces a Spinal Dymorphin-dependent Enhancement of Excitatory Transmitter Release from Primary Aferent Fibers. J. of Neuroscience 22 (.15) 6747-6755, 2002.
11. **Hao J.X., Wu W.P., Xu X.J., Wiesenfeld-Hallin Z., Colpaert F.C.** The High-Efficacy $5HT_1A$ Receptor Agonsit F 13640 Alleviates Pain-Like Behaviours in Rats with Spinal Cord Injury. Abs. Book of IV EFIC Prague Congress 2003, Ed. Abstract 280 W.
12. **Hood D.D., Regina Curry, Eisenach J.C.** Intravenous Remifentanil produces Withdrawal Hyperalgesia in Volunteers with Capsaicin-Induced Hyperalgesia, Anesth Analg. ;97(3):810-5, 2003.

Scanned with OKEN Scanner

13. **Lai Josephine, Ossipov M.H., Vanderah T.W., Malan Jr. Ph., Porreca F.** Neuropathic Pain: The Paradox of Dynorphin Molecular Interventions 1, 160-167, 2001.
14. **Laughlin T.M., Vanderah T.W., Lashbrook J., Nicols M.L., ossipov M., Porreca F., Wilcoy G.L.** Spinally administrated dynorphin A produces long-lasting allodynia: Involvement of NMDA by not opioid receptors. Pain 7, 253-260, 1997.
15. **Liu H., Wang H., Sheng M., Jan L.Y., Basbaum Al.** Evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the spinal cord dorsal horn. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 8383-8387, 1994.
16. **Liu J.G., Prather P.L.** Chronic Agonist Treatment Converts Antagonists into Inverse Agonists at d-Opioid Receptors. Pharmacol. and Exptl. Therap., 302, 1070-1079, 2002.
17. **Mao Jiansen, Sung B., Ji R.R., Lim G.** Chronic Morphine Induces Down regulation of Spinal Glutamate Transporters: Implication in Morphine Tolerance and Abnormal Pain Sensitivity. J. of Neuroscience, 22 (18) 8312-8323, 2002.
18. **Mayer D.J., Mao J., Holt J., Price D.D.** Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance and their interactions. Proc. Nat. Acad. Sci. 96, 14, 7731-7736, 1999.
19. **Mungiu O.C.** (sub redacția), Tratat de Algeziologie, Ed. Polirom, Iași, 2002.
20. **Porreca F., Ossipov M.H., Gebhart G. F.,** Chronic pain and medullary descending facilitation. Tr. in Neuroscience, vol 25, 6, 319-325, 2002.
21. **Rady J.J., Lin W., Fujimoto M.** Pentobarbital Antagonism of Morphine Analgesia Mediated by Spinal Cholecystokinin, Pharmacol. and Exptl. Therap. 284, 878-885, 1998;
22. **Rady J.J., Holmes B.B., Fujimoto J.M.** Antianalgesic action of dynorphin A mediated by spinal cholecystokinin. Exptl. Biol. and Med., 220, 178-183, 1999.
23. **Rady J.J., Holmes B.B., Tseng L.F., Fujimoto J.M.** Inverse Agonist Action of Leu-Enkephalin at delta-2-Opioid Receptors Mediates Spinal Antianalgesia. Pharm and Exptl. Therap. 297 (2) 582-589, 2001.
24. **Rady J.J., Fujimoto J.M.** Confluence of Antianalgesic Action of Diverse Agents through Brain Interleukin$_1$ B in Mice. Pharmacol. and Exptl. Therap. 299 (2) 659-665, 2001.
25. **Simonnet G.** Opioid-Induced Hyperalgesia: Normal or Abnormal Pain? Abstract Book of EFIC Prague Congress 2003, Abs. No. 98, p.99, 2003.
26. **Smith A.** Analgesics – Just what we wanted. Nature Reviews Drug Discovery 1, 931-932, 2002.
27. **StanfaL., Dickenson A., Xu X.J., Wiesenfeld-Hallin Z.** Cholecistokinin and morphine analgesia: variation on a theme. Trends Pharmacol. Sci. 15, 65-66, 1994.
28. **Terayama R.** Activity-induced plasticity in brain stem modulatory circuitry after inflammation. Neuro Report, 11, 1915-1919, 2000.
29. **Urban M., Jiang M.C., Gebhart G.F.** Participation of central descending nociceptive, facilitatory sistems in secondary hyperalgesia produced by mustard oil. Brain. Res. 739, 83-91, 1996.
30. **Vanderah T.W., Suenaga N.M.H., Ossipov M.H., Malan Jr. Ph., Josephine Lai, Porreca F.** Tonic Descending Facilitation from the Rostral Ventromedial Medulla Mediates Opioid-Induced Abnormal Pain and Antinociceptive Tolerance. J. of Neuroscience 2 (1) 279-286, 2001.
31. **Xu X.J., Seiger A., Hughes J., Hokfelt T., Wiesenfeld-Hallin Z.W.** Chronic pain related behaviours in spinally injured rats: evidence for functional alterations of the endogenous cholecystokinin and opioid systems. Pain 56, 271-277, 1994.
32. **Woolf C.J., Salter M.W.** Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. Science magazine 288, 5472, 1765-1768, 2000.
33. **Wu H.E., Sun H.S., Darpolar M., Leiterman R.J., Kampine J.P., Tseng L.F.** Dynorphinergic Mechanism Mediating Endomorphin-2-Induced Antianalgesia in the Mouse Spinal Cord, J. Pharmacol. and Exptl. Therap. 307 (3), 1135-1141, 2003.
34. **Yang L., Zhang F.X., Huang F., Lu Y.J., Li G.D., Lan B., Xiao H.S., Zhang X.** Peripheral nerve injury induces trans-synaptic modification on channels, receptors and signal patways in rat dorsal spinal cord. Eur J. of Neuroscience 19, (4), 871, 2004.
35. **Zhuo M., Gebhart G.F.** Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary, raphe nuclei in the rat. J. Neurophysiol. 78, 746-758, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

OPIOIZII ÎN PERIFERIE: SPRE O NOUĂ STRATEGIE ANALGEZICĂ

Irina M. Jaba, Liliana Tarţău, Bogdan Tamba, Ostin C. Mungiu

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Opioizii sunt cele mai eficiente analgezice pentru durerea severă acută sau cronică, însă utilizarea lor pe scară largă este limitată de efectele adverse importante – depresie respiratorie, greaţă, constipaţie, addicţie şi toleranţă. (28)

În mod clasic, se cunoaşte că efectul analgezic al opioizilor este un efect de tip central, mediat prin acţiunea asupra receptorilor opioizi ì (MOR), ê (KOR) şi ä (DOR) din sistemul nervos central (SNC), cu modularea transmisiei durerii la nivelul, cornului dorsal medular, trunchiului cerebral şi al altor structuri supraspinale.(28) Recent, au fost identificaţi receptori opioizi şi în periferie, la nivelul: (41).

- fibrelor mielinice şi nemielinice ale terminaţiilor nervoase periferice cutanate senzitive;
- neuronilor simpatici postganglionari şi
- celulelor sistemului imun.

Liganzii endogeni pentru aceşti receptori opioizi periferici sunt sintetizaţi la nivelul celulelor sistemului imun, keratinocitelor şi după unii autori şi la nivelul neuronilor senzoriali. (2,25,27,39)

În acest context, obţinerea efectului analgezic, dar cu limitarea efectelor adverse caracteristice acţiunii centrale a opioizilor stă la baza unor noi direcţii de cercetare pentru agoniştii opioizi, precum:

- designul unei noi generaţii de opioizi care activează selectiv receptorii opioizi dinafara sistemului nervos central, evitând astfel inducerea efectelor nedorite mediate central.
- stimularea sintezei de peptide opioide endogene la nivelul situsurilor periferice.(28)

RECEPTORII OPIOIZI PERIFERICI

Terminaţiile nervoase periferice şi receptorii opioizi

Date recente au arătat că receptorii opioizi au fost identificaţi la nivelul terminaţiilor periferice ale neuronilor senzoriali. Aceşti receptori sunt exprimaţi la nivelul corpului celular al acestor neuroni, localizat la nivelul ganglionului rădăcinii dorsale, de unde sunt transportaţi prin tubuli intraaxonali la nivelul terminaţiilor nervoase centrale şi senzoriale periferice (fenomen stimulat de IL1â), fiind incorporaţi în membrana neuronală, unde devin receptori funcţionali. Au fost identificaţi atât la specii animale, cât şi la oameni. (25,39,17)

În condiţiile unui proces inflamator sau a unei neuropatii s-a constatat creşterea expresiei şi funcţiei acestor receptori opioizi periferici. Mai mult, în condiţii inflamatorii, are loc o creştere a numărului de de terminaţii nervoase senzoriale, însoţită de creşterea permeabilităţii barierei perineurale, facilitând în acest fel accesul agoniştilor opioizi la receptorii opioizi periferici. (27, 30,39,40)

Consecutiv activării de către agonişti opioizi endogeni sau exogeni, aceşti receptori periferici se cuplează cu proteine G inhibitorii. Acest fenomen conduce la:

- blocarea directă a curenţilor de calciu prin canalele de calciu – fiind se pare mecanismul primar de acţiune pentru efectele inhibitorii ale opioizilor la nivelul neuronilor senzoriali periferici;
- blocarea indirectă, prin inhibarea adenilatciclazei şi scăderea AMPc, a curenţilor de sodiu prin canalele de sodiu tetrodotoxin-rezistente (canale cu rol in iniţializarea impulsurilor nervoase la nivel de nociceptori şi în conductanţa potenţialului de acţiune. Aceste canale mediază activitatea spontană a nociceptorilor sensibilizaţi şi se acumulează la nivelul leziunilor nervoase, conducând la generarea de impulsuri ectopice. Fenomenele descrise explică observaţiile experimentale şi clinice legate de eficacitatea administrării periferice de opioizi în inflamaţie şi durere neuropatică.(31)

Datele privitoare la toleranţa la opioizii în administrare periferică tind să indice că în condiţiile unui proces inflamator analgezia opioidă periferică nu este însoţită şi de instalarea toleranţei. (25,39)

S-a constatat de asemeni că neuronii simpatici şi celulele imune pot exprima receptori opioizi, deşi rolul lor nu este complet clarificat.

Celulele sistemului imun şi receptorii opioizi

Celulele sistemului imun sunt principala sursă de opioizi endogeni care interacţionează cu receptorii opioizi periferici. La nivelul celulelor imune s-au identificat peptide derivate din POMC şi proenkefalină, expresia peptidelor opioide endogene la acest nivel fiind stimulată de viruşi, endotoxine, citokine, hormonul eliberator de corticotropină (CRH) şi agonişti adrenergici. În ţesuturile cu leziuni inflamatorii se produce stimularea producerii acestor peptide la nivelul limfocitelor, macrofagelor, monocitelor şi granulocitelor. (27,33,39)

Celulele imune circulante secretoare de peptide opioide endogene migrează şi se acumulează la nivelul ţesutului lezat sau inflamat. Ca răspuns la factorii de stres sau factorii eliberatori (IL 1 sau CRH) celulele eliberează peptidele opioide care, la rândul lor, vor interacţiona cu receptorii opioizi de pe fibrele nervoase aferente primare, exercitând un efect analgezic. Ulterior, celulele imune golite de opioizi endogeni migrează către nodulii limfatici. (14,25,27,33,39)

De asemeni, s-a constatat prezenţa receptorilor opioizi şi, în special a receptorilor kappa, la nivelul celulelor imune, unde exercită o funcţie imunomodulatoare şi controlează eliberarea de citokine. De exemplu, în artrita reumatoidă are loc creşterea expresiei receptorilor kappa, condiţie în care administrarea de agonişti ê inhibă eliberarea de TNFα, cu efect antiinflamator şi analgezic. (40)

ADMINISTRAREA PERIFERICĂ DE ANALGEZICE OPIOIDE. APLICAŢII TERAPUTICE ÎN DUREREA INFLAMATORIE SOMATICĂ ŞI VISCERALĂ

În contextul clarificării mecanismelor legate de acţiunea periferică a opioizilor, un număr tot mai mare de studii experimentale şi, mai recent, clinice, s-au adresat problemei eficienţei terapeutice a opioizilor în condiţiile administrării periferice.

Astfel, în diferite *studii clinice* s-a obţinut eficienţă analgezică în condiţiile administrării periferice a unor doze adecvate de morfină, fentanil sau sufentanil. (7,12,16,38) (Tabelul 1)

Majoritatea rezultatelor clinice obţinute au condus la concluzia că *doze mici* de opioizi (morfină în general) administraţi periferic conduc la instalarea unui efect analgezic.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1
Studii clinice asupra administrării periferice de analgezice opioide

Model de durere	Efect	Opioid	Mod de administrare	Referinţe bibliografice
Durere somatică inflamatorie acută *Chirurgia articulaţiei genunchiului*	Analgezic	Morfină	Intraarticular (intra- şi postoperator)	16, 22, 37
Durere somatică inflamatorie acută *Chirurgia articulaţiei genunchiului*	Fără efect	Morfină	Intraarticular (postoperator)	6, 19, 32
Durere viscerală *Chirurgia vezicii urinare*	Analgezic	Morfină	Intravezical (postoperator)	8
Durere viscerală *Ligatura trompelor uterine*	Analgezic	Sufentanil	Local (postoperator)	35
Durere somatică inflamatorie cronică *Durere dentară (durere endodontică)*	Analgezic	Morfină	Injectare în spaţiul intraligamentar periodontal al dintelui inflamat	7, 21
Durere somatică inflamatorie acută *Chirurgie dentară*	Fără efect	Morfină Fentanil	Perfuzie submucoasă pe durata intervenţiei chirurgicale	7, 21
Durere somatică *Durere cutanată termică – Arsuri*	Analgezic	Morfină	Topic	23, 26
Durere somatică *Durere cutanată termică – Iradiaţie UVB*	Analgezic	Morfină	Topic	18
Durere somatică *Leziuni ulceroase cutanate*	Analgezic	Morfină	Topic	1
Durere somatică inflamatorie cronică *Artrită*	Analgezic Antiinflamator (scade nr. leucocitelor sinoviale)	Morfină Morfină	Intraarticular Intraarticular	20, 36 36

Rezultatul este cel mai adesea pozitiv pe modele de *durere inflamatorie cronică* şi mult mai rar în cazul modelelor de *durere acută* (primele câteva ore de la instalarea leziunii) – postoperatorie şi/sau inflamatorie. Aceste diferenţe sunt explicate probabil de durata de timp necesară pentru instalarea modificărilor locale care permit acţiunea opioizilor administraţi sau restricţionaţi periferic: (6,13,19,32)

- creşterea în condiţii de inflamaţie a transportului axonal al receptorilor opioizi de la nivelul ganglionului rădăcinii dorsale către terminaţiile nervoase periferice;
- inflitrarea celulelor inflamatorii la nivelul leziuni;
- perturbarea barierei perineurale.

Efectul analgezic obţinut este în mod evident mediat periferic, de vreme ce aceleaşi *doze mici* de opioizi, administrate sistemic, nu au succes în combaterea durerii. (7)

AGONIŞTII OPIOIZI CU SELECTIVITATE PERIFERICĂ. APLICAŢII ÎN DUREREA VISCERALĂ

Timp de câteva decenii designul de agonişti ai receptorilor opioizi a fost exclusiv direcţionat către crearea de liganzi cu o potenţă cât mai mare şi cu acţiune la nivelul SNC. Pe parcurs însă a devenit evident că această strategie nu avea cum să genereze analgezice opioide lipsite de efectele adverse importante specifice grupei. În aceste condiţii s-a produs o reorientare a strategiilor de proiectare de analgezice opioide, cu scopul creării de liganzi opioizi cu acţiune strict periferică, şi lipsiţi astfel de efectele adverse mediate central.

Agoniştii kappa

Spre deosebire de agoniştii μ, agoniştii κ opioizi nu determină euforie/addicţie, depresie respiratorie sau inhibiţia tranzitului intestinal. Din păcate însă, agoniştii κ care penetrează bariera

Scanned with OKEN Scanner

hematoencefalică induc totuşi o serie de efecte adverse importante cum sunt sedarea şi disforia. Interesul pentru acest tip de agonişti opioizi a crecut din nou, odată cu observaţiile recente conform cărora agoniştii kappa restricţionaţi periferic (Tabelul 2) au dovedit o puternică acţiune analgezică pe modelele experimentale de durere viscerală. (5,11,15,34)

Efectul analgezic al agoniştilor ê restricţionaţi periferic este mediat de receptorii opioizi ê periferici. Este însă posibil să fie implicate şi alte mecanisme nonopioide, precum acţiunea la nivelul canalelor de sodiu localizate la nivelul terminaţiilor nervoase periferice ori aferenţelor senzoriale primare.

Astfel, agoniştii kappa (cu excepţia celor peptidici) blochează canalele de sodiu, inhibând în acest fel descărcările din fibrele aferente pelvine descentralizate, descărcări declanşate de distensia colorectală. Acest răspuns la administrarea de agonişti kappa nu poate fi antagonizat complet de administrarea de antagonişti opioizi neselectivi (naloxon) sau selectivi ê (norbinaltorphimine), dovedind o dată în plus că este vorba de o acţiune de tip nonopioid. (34)

Tabelul 2
Agonişti kappa 1 cu selectivitate periferică

Agonist kappa	Tip structură chimică	Tip agonist	Selectivitate periferică
Asimadolina	Moleculă organică	selectiv κ1	moderată
ADL-100101	Moleculă organică	selectiv κ1	moderată
ADL-100116	Moleculă organică	selectiv κ1	moderată
FE 100665	tetrapeptid	selectiv κ1	înaltă
FE 200666	tetrapeptid	selectiv κ1	înaltă

Până în prezent s-a realizat un număr limitat de studii clinice pilot care investighează utilitatea terapeutică a agoniştilor kappa în durerea viscerală. Cei mai promiţători în această direcţie se dovedeşte cea mai nouă clasă de agonişti kappa 1 – grupul de tetrapeptide care prezintă o înaltă selectivitate periferică. Deocamdată însă, în privinţa aplicabilităţii agoniştilor ê opioizi restricţionaţi periferic în clinică, experienţa este limitată. (Tabelul 3) (5,11,15,34)

Agoniştii miu

Loperamidul, agonist opioid cu selectivitate pentru subtipul μ de receptor opioid, a fost dezvoltat iniţial ca şi medicament antidiareic, fiind substanţa activă din preparatul Imodium AD. Loperamidul nu traversează bariera hematoencefalică în cantităţi semnificative, având efect strict periferic. Nu prezintă potenţial addictiv şi nu dezvoltă toleranţă, motiv pentru care este singurul opioid care se eliberează din farmacii fără prescripţie medicală. (4,11,29)

Studii experimentale au demonstrat că loperamidul administrat periferic are o acţiune antihiperalgezică, reducând durerea de tip inflamator la nivelele bazale fără a produce analgezie prin mecanism central. Pe modelele de durere inflamatorie experimentală potenţa şi eficacitatea loperamidului a fost similară cu cea a morfinei în administrare locală sau intraarticulară. Rezultatele clinice sunt contradictorii. (4,11,29)

PERSPECTIVE TERAPEUTICE

Proiectarea de agonişti opioizi cu selectivitate periferică

Aşa cum au demonstrat agoniştii kappa periferici identificaţi până în prezent, medicaţia analgezică opioidă ţintită către receptorii opioizi periferici este o strategie viabilă în obţinerea analgeziei lipsite de efectele nedorite ale associate cu stimularea receptorilor opioizi localizaţi la nivelul sistemului nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

Abordarea din punctul de vedere al structurii chimice în scopul obţinerii de agonişti opioizi restricţionaţi periferic, porneşte de la un model de opioid cu acţiune centrală, procedând apoi la:

- introducerea de noi proprietăţi cu caracter hidrofil, minimalizând astfel capacitatea de penertare a barieirei hematoencefalice;
- cuaternalizarea structurii unui agonist opioid central;
- identificarea de compuşi care servesc ca substrat pentru transportorul mdr, în vederea obţinerii unui transport direcţionat către exteriorul SNC. (5)

În scopul identificării de opioizi selectivi periferici s-au utilizat atât tehnici de proiectare raţională de medicament cu predicţie structurală computerizată cât şi studii *in vivo*, cu evaluarea caracteristicilor farmacocinetice şi a efectelor comportamentale ale analogilor obţinuţi, cu variate grade de predictibilitate.

Stimularea sintezei de peptide opioide endogene

Alte modalităţi de obţinere a analgeziei opioide prin mecanism periferic constau în stimularea sintezei şi secreţiei de peptide opioide endogene la nivelul ţesuturilor periferice cu leziuni inflamatorii. Studii recente au demonstrat la nivelul neuronilor senzoriali că administrarea de factori de creştere sau terapia genică (vector derivat din herpes virus cu conţinut de ADNc de proenkefalină) au rezultate promiţătoare, determinând creşterea semnificativă a sintezei, transportului şi eliberării periferice de enkefaline, determinând consecutiv ameliorarea durerii şi inflamaţiei cronice pe modele experimentale de artrită. (2,24)

Tabelul 3
Studii clinice asupra administrării de agonişti opioizi kappa cu selectivitate periferică

Model de durere	Efect	Opioid	Mod de administrare	Referinţe bibliografice
Durere viscerală *Pancreatită cronică*	Analgezic	ADL-10-0101 agonist selectiv kappa 1	Intravenos	9
Durere viscerală *Dispepsie neulceroasă*	Analgezic	Fedotozina agonist kappa atipic, cu activitate mixtă	Intravenos	10
Sindrom de colon iritabil	Analgezic	k/m şi afinitate înaltă pentru situsul ka (periferic)		3

REMARCE FINALE

Se poate deci considera că administrarea locală de opioizi, parenteral sau topic, în dozele şi condiţiile prezentate de studiile clinice citate, produce o analgezie semnificativă, printr-un mecanism specific care este activat la nivelul ţesuturilor inflamate în mod cronic. Efectul analgezic este mult mai puţin evident în condiţiile inflamaţiei acute, fenomenul fiind explicabil datorită intervalului temporal necesar pentru sinteza şi transportul receptorilor opioizi în periferic în cursul unui proces inflamator. (7)

O perspectivă promiţătoare o reprezintă în special agoniştii kappa restricţionaţi periferic care ar putea deveni o soluţie terapeutică în cazul unei varietăţi de afecţiuni viscerale dureroase, incluzând durerea abdominală şi ileusul postoperator, durerea din pancreatită, dismenorea, durerea din travaliu sau din afecţiuni funcţionale precum dispepsia sau sindromul de colon iritabil.

Avantajul major al dezvoltării de agonişti opioizi cu acţiune periferică constă în mecanismul lor de acţiune: prin blocarea canalelor de calciu (şi posibil şi de sodiu) nociceptorul devine neexcitabil de către multitudinea de molecule stimulatoare exprimate de un ţesut lezat. În perspectivă, identificarea de mecanisme care să crească disponibilitatea de opioizi endogeni la nivelul ţesutului lezat sau prin utilizarea de opioizi restricţionaţi periferic, poate deschide noi posibilităţi în studiul şi terapia durerii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Ballas SK,** Treatment of painfulsickle cell leg ulcers with topical opioids, *Blood*, 2002, 99:1096.
2. **Braz J. et. al.,** Therapeutic efficacity in experimental polyarthritis of viral driven enkephalin overproduction in sensory neurons, J. *Neurosci.*, 2001, 21:7881-7888.
3. **Dapoigny M, Abitbol JL, Fraitag B,** Efficacity of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study, *Dig. Dis. Sci.*, 1995, 40:2244-2249.
4. **DeHaven-Hudkins DL, Cortes Burgos L, Cassel JA, Daubert JD, DeHaven E, Mansson E, Nagasaka H, Zu G, Zaksh T,** Loperamide, an opioid antihyperalgesic agent with peripheral selectivity, *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1):494-502.
5. **DeHaven-Hudkins DL, Dolle RE,** Peripherally restricted opioid agonists as novel analgesic agents, *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10(7): 743-757.
6. **Dierking G, Ostergaard H, Dissing C, Kristensen J, Dahl J,** Analgesic effect of intraarticular morphine after artroscopic surgery, *Anaesthesia*, 1994, 49:627-629.
7. **Dionne R, Lepinski AM, Gordon SM, Jaber L, Brahim JS, Hargreaves KM,** Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation, *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 70(1): 66-73.
8. **Duckett JW, Cangiano T, Cubina M, Howe C, Cohen D,** Intravesical morphine analgesia after bladder surgery, *J. Urol.*, 1997, 157:1407-1409.
9. **Eisenach JC, Carpenter R, Curry R,** Analgesia from a peripherally active-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis, *Pain*, 2003, 101:89-95.
10. **Fraitag B, Homerin M, Hecketsweiller P,** Double-blind dose-response multicenter comparison of fedotosine and placebo in treatment of nonulcer dyspepsia, *Dig. Dis. Sci.* 1994, 39:1072-1077.
11. **Gebhart, G. F., Su, X., Joshi, S., Ozaki, N., Sengupta, J. N.** Peripheral Opioid Modulation of Visceral Pain. *Annals NYAS Online* 2000, 909: 41-50.
12. **Gupta, A., Bodin, L., Holmstrom, B., Berggren, L.A** Systematic Review of the Peripheral Analgesic Effects of Intraarticular Morphine. *Anesth Analg*, 2001, 93: 761-770.
13. **Helyes Z,** Role of peripheral mu-opioid receptors in arthritis: Are they potential targets for therapy?, *Arthritis Rheum.* 2005, 52(10):2955-2959
14. **Huber JD, Campos CR, Mark KS, Davis TP,** Alterations in blood-brain barrier ICAM-1 expression and brain microglial activation following {lambda}-carrageenan induced inflammatory pain, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005, Epub ahead of print
15. **Husbands SM,** Kappa-opioid receptor ligands, *Ex. Op. Ther. Patents*, 2004, 14(12):1725-1741.
16. **Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Moore RA,** No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour – lessons learned from i.a. morphine, *Pain*, 2002, 98:269-275.
17. **Kawate T, Sakamoto H, Yang C, Li Y, Shimada O, Atsumi S,** Immunohistochemical study of delta and mu opioid receptors on synaptic glomeruli with substance P-positive central terminals in chicken dorsal horn., *Neurosci Res.* 2005; Epub ahead of print.
18. **Koppert, W., Likar, R., Geisslinger, G., Zeck, S., Schmelz, M., Sittl, R.,** Peripheral Antihyperalgesic Effect of Morphine to Heat, but Not Mechanical, Stimulation in Healthy Volunteers after Ultraviolet-B Irradiation. *Anesth Analg, 1999,* 88: 117-122.
19. **Laurent S, Nolan JP, Pozo JL, Jones CJ,** Addition of morphine to intraarticular bupivacaine does not improuve analgesia after day-case arthroscopy, *Br J Anaesth*, 1994, 72:170-173.
20. **Likar R,** Intraarticular morphine analgesia in cronic pain patients with osteoattritis, *Anesth. Analg.*, 1997, 84: 1313-1317.
21. **Likar R, Koppert W, Blatnig H, Chiari F, Stein C, Schafer M,** Efficacity of peripheral morphine analgesis in inflammed, non-inflammed and perineural tissue of dental surgery patients, *J Pain Symptom Manage*, 2001, 21:330-337.
22. **Likar R., Kapral S., Steinkellner H., Stein C., Schafer M.,** Dose-dependency of intraarticular morphine analgesia, *Br. J. Anaesth.*, 1999, 83, 241-244.
23. **Long TD, Cathers TA, Twillman R, O Donnel T, Garrigues N, Jones T,** Morphine-infused silver sulfadiazine (MIS) cream for burn analgesia: a pilot study, *J Burn Care Rehabil*, 2001, 22:118-123.
24. **Lu CY et. al.,** Gene-gun particle with pro-opiomelano-cortin cDNA produces analgesic against formalin-induced pain in rats, *Gene Ther*, 2002, 9:1008-1014.
25. **Machelska H, Stein C,** Immune mechanisms in pain control, *Anesth. Analg.* 2002, 95:1002-1008.
26. **Moiniche S, Dahl JB, Kehlet H,** Peripherral antinociceptive effects ofmorphine after burn injury, *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993, 37:710-712.
27. **Mousa SA, Machelska H, Schafer M, Stein C,** Imunohistochemical localisation of endomorphin-1 and endomorphin-2 in immune cels and spinal cord in a model of inflammatory pain, *J. Neuroimunol.*, 2002, 126:5-15.
28. **Mungiu O.C.,** Sistemul opioizilor endogeni, in Mungiu O.C. (sub redactia), Tratat de algeziologie, Ed. Polirom, Iasi, 2002, 365-440
29. **Nozaki-Taguchi N, Yaksh TL,** Characterization of the Antihyperalgesic Action of a Novel Peripheral Mu-opioid Receptor Agonist–Loperamide, *Anesthesiology* 1999; 90:225-234.
30. **Pol O., Alameda F., Puig M.M..** Inflammation Enhances {micro}-Opioid Receptor Transcription and Expression in Mice Intestine. *Mol Pharmacol* 2001, 60: 894-899.
31. **Przewlocki R, Przewlocka B,** Opioids in neuropathic pain, Curr Pharm Des. 2005;11(23):3013-25.
32. **Raja S, Dickstein R, Johnson C.** Comparison of postoperative analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following artroscopic knee surgery, *Anesthesiology* 1992, 77:1143-1147.
33. **Rittner HL, Machelska H, Stein C,** Leukocytes in the regulation of pain and analgesia, *Journal of Leukocyte Biology*, 2005, 78: 1-8.
34. **Riviere PJ,** Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain, *Br. J. Pharmacol.*, 2004, 141:1331-1334.
35. **Rorarius M. et. al.,** Peripherally administered sufentanil inhibits pain perception after postpartum tubal ligation, *Pain*, 1999, 79:83-88.

Scanned with OKEN Scanner

36. **Stein A., Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C,** Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis, *Pain*, 1999, 83: 525-532.
37. **Stein C, Comisel K, Haimerl E, et al.** Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325:1123-1126.
38. **Stein C, Machelska H, Schafer M,** Peripheral analgesic and antiinflammatory effects of opioids, *J. Rheumatol*, 2001, 60: 416-424.
39. **Stein C, Schafer M, Machelska H,** Attacking pai nat its source: new perspective on opioids, *Nat. Med.*, 2003, 9(8):1003-1008.
40. **Walker GS,** Antiinflammatory effects of opioids, *Adv Exp Med Biol*, 2003, 521:148-160.
41. **Zhou, L., Zhang, Q., Stein, C., Schäfer, M.,** Contribution of Opioid Receptors on Primary Afferent Versus Sympathetic Neurons to Peripheral Opioid Analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther,* 1998, 286: 1000-1006.

Scanned with OKEN Scanner

DIRECŢII NOI ÎN DEZVOLTAREA DE ANALGEZICE OPIOIDE

Irina M. Jaba, Bogdan Tamba, Liliana Tartau, Ostin C. Mungiu

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Interesul deosebit asupra dezvoltării de noi medicamente cu acţiune analgezică rezidă în valoarea comercială imensă a acestui sector. În anul 2003 se estima că piaţa analgezicelor valora 42,1 miliarde de dolari, iar până în 2010 se estimează atingerea sumei de 75 de miliarde de dolari. Peste 200 de companii din întreaga lume efectuează în acest moment cercetări legate de descoperirea sau producerea de noi analgezice. (7,8,10,21)

Din aceste motive, concepţia actuala cu privire la *dezvoltarea raţională de noi clase de analgezice* este focalizată asupra mecanismelor moleculare de acţiune a substanţelor medicamentoase studiate.

1. DESIGNUL ORIENTAT DE AGONIŞTI OPIOIZI EXOGENI

1.1. Dezvoltarea de agonişti selectivi ai receptorilor opioizi

Clasic, se descriau receptorii m, k si d. În prezent se consideră că există patru tipuri de receptori, care sunt activaţi de opioizi sau de substanţe opioid-like: OP1 (DOR), OP2 (KOR), OP3 (MOR) ce corespund triadei d, k, si m, la care se alătură un receptorul OP4 (XOR), cunoscut înainte sub numele de ORL, sau receptorul pentru heptadecapeptidul endogen nociceptin/orphanin FQ. (25)

Toate cele trei tipuri de receptori opioizi clasici sunt implicaţi în generarea analgeziei, însă se consideră că efectele adverse cele mai importante rezidă în urma activării receptorilor m. In aceste condiţii, este evident avantajul generării unor agonişti selectivi pe receptorii k sau d cu efecte adverse mai restrânse.

1.1.1. Modelarea teoretică a complexelor ligand-receptor opioid utilizând constrângeri experimentale

Receptorii opioizi interacţionează cu o varietate de liganzi, incluzând peptide opioide endogene, opiaţi de origine naturală şi compuşi sintetici cu variate nuclee structurale. În absenţa unei structuri tridimensionale determinate a receptorilor opioizi, modelarea teoretică rămâne o cale importantă de analiză a relaţiei structură-acţiune. Combinaţia între studiile experimentale şi modelarea teoretică permite dezvoltarea unor modele realiste de complexe receptor-ligand, utile pentru elucidarea determinanţilor moleculari ai afinităţii sau selectivităţii ligandului, cât şi pentru înţelegerea mecanismelor agonismului sau antagonismului funcţional. (1,9, 19, 20, 26)

La baza acestei metode stă ideea că, pentru a activa un receptor, o moleculă trebuie să conţină anumite caracteristici, sau grupări funcţionale care, din punct de vedere chimic, să interacţioneze complementar cu situsul de legare al receptorului. S-a definit astfel *farmacoforul*. Cercetarea se poate efectua atât asupra ligandului (cel mai frecvent), cât şi asupra receptorului. (Figura 1)

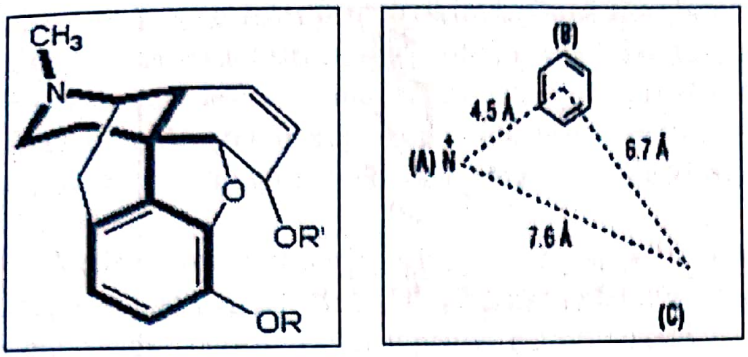


Figura 1
Structura farmacoforului opioid – în „bold", incluzând ciclul benzenic, aşa cum s-a descris în mod clasic. Ciclul cu şase laturi care conţine atomul de azot nu este absolut necesar pentru activitatea opioidă, pentru aceasta fiind necesare doar proprietăţile conformaţionale (ocuparea spaţiului) asociate cu un asemenea tip de grup funcţional – amină protonată (A), regiune hidrofobă (C) şi ciclu aromatic (B).

În prezent, nu există metode teoretice fiabile care să genereze modele de complexe ligand opioid – receptor opioid într-o manieră complet automată. Singura cale posibilă rămâne modelarea pornind de la structura omoloagă a singurului receptor cuplat cu proteinele G care a fost definit tridimensional – receptorul rodopsinic (receptorul opioid fiind unul dintre receptorii cuplaţi cu proteine G de tip rodopsinic, „*rodopsin-like family*").

Una dintre cele mai utilizate metode constă în proiectarea de noi agenţi terapeutici cu ajutorul computerului, aşa numita „*Computer Aided Drug Design*". Pornind de la această metodă, s-a teoretizat că un algoritm complet de modelare a complexelor receptor-ligand opioid ar trebui să cuprindă următoarele *etape*: (14, 15, 20)

- identificarea conformaţiei bioactive a liganzilor opioizi, pe baza relaţiei structură-acţiune, precum şi în baza studiilor conformaţionale experimentale şi teoretice;
- studii experimentale asupra interacţiunii receptor-ligand pentru identificarea punctelor cheie de contact receptor-ligand;
- modelarea structurii receptorilor opioizi pornind de la structura omoloagă a receptorului rodopsinic, folosind informaţiile adiţionale furnizate de constrângeri experimentale caracteristice receptorului opioid specific în stările activă sau inactivă;
- dezvoltarea de modele de farmacofori pentru agonişti şi antagonişti prin studiul cuplării liganzilor prin utilizarea unor interacţiuni cheie determinate experimental pe baza unui set de liganzi cu structură asemănătoare sau diferită.

Farmacoforul, o dată identificat, constituie fundaţia teoretică pentru un screening virtual al şi, de asemenea, pentru designul raţional de opioizi pe baza relaţiei structură-acţiune. (Figura 1)

Pentru a identifica posibile noi substanţe ce acţionează ca liganzi se face o analiză pe baza unor cerinţe minime de recunoaştere a receptorului. Ulterior, pe baza rezultatelor obţinute, se realizează generarea de noi structuri care îndeplinesc acele condiţii.

Metoda necesită o mare putere de calcul, şi de aceea se utilizează pe lângă calculatoare dedicate şi programe speciale. Totuşi, identificarea de posibile situsuri de legare în structuri proteice tridimensionale necesită un volum mare de calcul cu o mare posibilitate de eroare. De aceea se utilizează atât modele simplificate ale receptorilor cât şi liganzi cunoscuţi pentru a testa noile situsuri.

Două dintre cele mai cunoscute astfel de programe sunt:

- DistComp (Molecular Research Institute (MRI) din Mountain View, California, SUA) (27)
- PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) disponibil şi sub forma de versiune comerciala de la Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Moscova, Rusia. (5)

Programele de calculator compară structurile tridimensionale (3D) ale liganzilor cunoscuţi cu afinitate mare şi mică, pentru a identifica determinanţii moleculari (caracteristici sterice sau

Scanned with OKEN Scanner

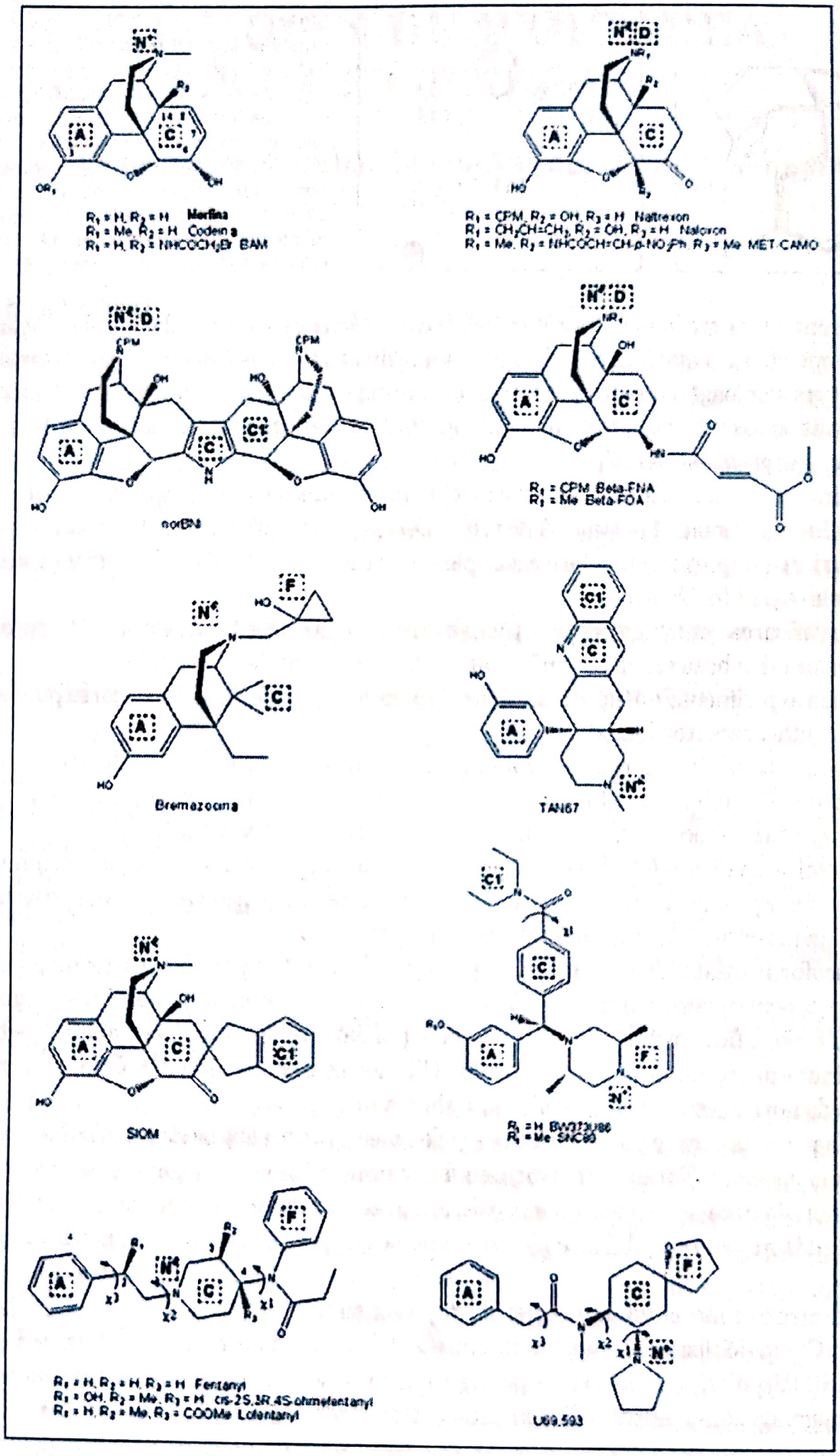


Figura 2
Structuri ale liganzilor opioizi – agonişti şi antagonişti. Elementele farmacoforului sunt indicate în căsuţele punctate, „N+," „A," „C," „C1," şi „F".

Scanned with OKEN Scanner

electrostatice) necesare pentru recunoaşterea ligandului. De asemeni, sunt comparate structurile 3D ale agoniştilor si antagoniştilor, pentru a evidenţia structurile necesare pentru activarea unui receptor. Fiecare astfel de determinant molecular găsit pentru recunoaştere sau activare devine un posibil farmacofor. Aceştia sunt apoi comparaţi cu structurile existente în bazele de date de mari dimensiuni (ce conţin atât compuşi noi cât şi mai vechi), în vederea identificării de structuri 3D asemănătoare. (Figura 2)

Modelele receptorilor şi ale farmacoforilor pot fi utilizate pentru a identifica posibile situsuri de legare a liganzilor, pentru a elucida mecanismele de activare sau pentru a estima care reziduu aminoacidic poate fi modificat pentru a afecta recunoaşterea sau activarea de către liganzi.

Mai mult, programul PASS face un pas înainte în identificarea sau crearea de noi liganzi. Pe lângă identificarea şi descrierea structurii chimice a unei potenţiale substanţe utile, programul poate efectua estimări statistice ale posibilelor activităţi biologice pentru fiecare nou compus. În acest fel este posibilă o primă evaluare a unei substanţe din punctul de vedere al efectelor adverse, încă înainte de a o sintetiza fizic, uşurând astfel eforturile de cercetare şi dezvoltare a noi clase de analgezice opioide. (5)

Aplicarea metodelor de cercetare chimică asistată de calculator ar putea oferi premizele creării unei noi clase de medicamente utilizate în studiul durerii.

1.1.2. Dezvoltarea de metaboliţi activi ai analgezicelor opioide

Studii clinice aflate în faza a doua de testare au demonstrat că morfin-6-glucuronidul (M6G), metabolit al morfinei, prezintă efecte analgezice echivalente cu ale morfinei, în prezenţa unor reacţii adverse diminuate, mai ales în cazul vărsaturilor, sedării şi depresiei respiratorii. Ca dezavantaj, însă, s-a observat că M6G are o biodisponibilitate scăzută şi că poate fi hidrolizat în intestin.

Rezultatele oferite de morfin-6-glucuronid au oferit premisele studierii şi altor metaboliţi activi de opioizi, în scopul identificării unor derivaţi cu activitate analgezică şi, posibil, reacţii adverse diminuate faţă de compusul parental. (4)

1.1.3. Dezvoltarea de agonişti care ţintesc domeniile extracelulare ale receptorilor opioizi

Descrierea detaliata a structurilor 3D ale celor 3 tipuri de receptori opioizi a permis o noua abordare în designul orientat de agonişti ai acestor receptori. Astfel, după clonarea receptorilor opioizi, se pot genera noi liganzi care să ţintească reziduuri specifice ale acestor proteine, cu scopul de a îmbunătăţi eficacitatea şi de a diminua efectele secundare prin selectivitate crescută. În cea mai mare parte, studiile realizate pentru proiectarea de noi liganzi s-au concentrat asupra situsurilor de legare localizate în regiunea transmembranară a receptorului, ignorând domeniile extracelulare.

Studii recente au adus dovezi asupra interacţiunii domeniilor extracelulare cu opioizii, ceea ce permite folosirea metodelor de biologie si chimie asistata de calculator în vederea creării de noi substanţe analgezice (17).

1.1.4. Dezvoltarea de agonişti selectivi κ

Receptorul κ este considerat drept cel mai interesant dintre cei trei receptori opioizi, deoarece activarea sa produce dependenţă fizică şi depresie respiratorie minimă. În plus, s-a observat că activarea sa este cu atât mai intensă în condiţii de durere severă. Dezavantajul agoniştilor κ este reprezentat de inducerea disforiei.

Scanned with OKEN Scanner

Abordarea unui design raţional pentru noi tipuri de liganzi ai acestui receptor presupune combinarea atât a metodelor de modelare moleculară 3D a structurii receptorului cât şi crearea de noi derivaţi morfinici pentru testare.

Prin aceste metode s-a reuşit crearea unei structuri noi, derivatul 10-oxo al N-ciclopropilmetil ()-6-b-acetiltio-dihidronormorfinei (KT-95) cu presupusă acţiune k agonistă. Ulterior, studiile biologice au confirmat rezultatele de pe calculator, ceea ce oferă prototipul unor noi analgezice k opioide, utile mai ales în durerea neoplazica. (12)

Studiile de acest tip realizate cu antagonişti ai receptorilor k au furnizat date semnificative privind determinanţii structurali necesari pentru interacţiunea selectivă cu acest tip de receptor opioid. De la descoperirea norbinaltorfiminei (norBNI, antagonist κ) s-au făcut progrese mari cu ajutorul tehnicilor de design raţional. (11,15)

1.1.5. Dezvoltarea de agonişti selectivi δ

Studiul agoniştilor selectivi d este justificat de reacţiile adverse reduse ale acestei clase de agonişti opioizi. Dezavantajul în folosirea lor este reprezentat de faptul că analgezia d nu atinge nivelele determinate de agoniştii μ şi κ. O serie de studii experimentale au investigat similitudinile între structurile 3D ale farmacoforilor de legare cu receptorii d, în cazul anumitor opioizi cu structură peptidică şi nonpeptidică. Mai întâi, s-a identificat un farmacofor de legare cu receptorii δ prin analiza mai multor agonişti nonpeptidici (Figura 2)

- 7-spiroindaniloximorfon (SIOM) şi
- 2-metil-4a-alfa-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4,4a,5,12,12a -alfa-octahidro-quinolino [2,3,3-g]isoquinoline (TAN-67)
- oxomorfindol (OMI) – agonist parţial.

S-a constatat că farmacoforul comun pentru aceşti agonişti nonpeptidici cuprinde atomul de azot bazic, un hidroxifenol şi două inele aromatice.

Pentru agoniştii peptidici s-a considerat ca model agonistul puternic selectiv δ [(2S,3R)-TMT(1)]DPDPE. Rezultatele au arătat că doi conformeri ai peptidului [(2S,3R)-TMT(1)]DPDPE prezintă o bună suprapunere spaţială cu farmacoforul nonpeptidic, ceea ce îi desemnează ca potenţiale conformaţii ideale pentru liganzii receptorului d.

Modelele 3D de farmacofori identificate sunt studiate în continuare şi utilizate pentru designul raţional de noi agonişti nonpeptidici ai receptorului δ. (24)

Alte direcţii în cercetarea de noi agonişti d selectivi sunt reprezentate de descoperirea a două substanţe, SNC 80 şi BW373U86 care prezintă o structură diarilmetilpiperazinică unică. (3)

1.1.6. Dezvoltarea de liganzi neselectivi cu efecte adverse reduse

În anii 60-70, s-au desfăşurat studii aprofundate asupra tevinolilor şi orvinolilor – clase de morfinani cu structură rigidă, derivaţi din tebaină, prin intermediul tebain-metilvinil-cetonei (tevinona). În urma acestor investigaţii au rezultat mai mulţi derivaţi opioizi importanţi precum:

- buprenorfina (agonist m parţial, dar κ/δ antagonist)
- etorfina şi dihidroetorfina (agonişti m foarte puternici)
- diprenorfina (antagonist μ, agonist parţial κ).

Recent, cercetări de biochimie medicală s-au îndreptat din nou asupra buprenorfinei şi, cu ajutorul noilor metode se încearcă sintetizarea de noi analogi cu activitate mixtă de μ agonist/δ antagonist, posibil analgezice cu dependenţă fizică şi toleranţă scăzută; de asemeni, un μ agonist/δ antagonist ar

Scanned with OKEN Scanner

determina probabil un nivel mult mai scăzut de depredie respiratorie şi inhibare a tractului gastrointestinal comparativ cu un agonist ì ca morfina. Primul astfel de derivat sintetizat a fost amida tetrapeptidică H-Tyr-Tic-Phe-Phe-NH_2 (TIPP-NH_2), unde Tic indică acidul 1,2,3,4-tetrahidroizoquinoline-3-carboxilic, studii in vitro demonstrând profilul de ì agonist/ä antagonist. (13, 23)

1.1.7. Dezvoltarea de agonişti/antagonişti ai receptorului ORL

O altă ţintă pentru cercetători o constituie, în prezent, receptorul pentru nociceptin, numit şi OP4 sau ORL1.

Studiile din ultimii ani au arătat că sistemul ORL1-N/OFQ (N/OFQ – nociceptin/orfanin FQ, neuropeptid cu 17 aminoacizi) este implicat în mai multe procese precum modularea durerii, anxietate, învăţare, memorie. Aceste roluri au suscitat interesul companiilor farmaceutice.

Deşi efectele celulare ale nociceptinului sunt similare cu cele ale agoniştilor receptorilor opioizi clasici, efectele sale asupra proceselor nociceptive sunt diferite. Astfel, nociceptinul determină analgezie spinală, însă pare să antagonizeze efectele opioizilor.

Recent s-a realizat sinteza agonistului nonpeptidic Ro-64-6198 (Hoffmann-La Roche) şi antagonistul J-113397 (Banyu). Agoniştii receptorului ORL sunt studiaţi pentru aplicaţii în domeniul managementului durerii neuropatice, anxietăţii, anorexiei, epilepsiei, dependenţei medicamentoase, impotenţei masculine, hipertensiunii, ischemiei cerebrale, şi vezicii neurologice. Antogoniştii receptorului ORL sunt studiaţi pentru aplicaţii ca analgezice generale sau pentru optimizarea memoriei. Spre exemplu, antagonistul JTC-801 se afla în faza de studii clinice pentru acţiunea sa analgezică. (25, 27)

1.2. Studii de restricţionare structurală ţintind o acţiune opioidă strict periferică

Medierea prin intermediul receptorilor opioizi localizaţi în periferie reprezintă o strategie viabilă de obţinere a analgeziei, cu diminuarea simultană a efectelor adverse caracteristice stimulării receptorilor din sistemul nervos central (SNC). Receptorii opioizi periferici sunt foarte importanţi în stările inflamatorii şi în răspunsul la stimuli pruritogeni, dar şi în transmisia durerii viscerale.

Din acest motiv, având ca punct de pornire un model de agonist opioid cu acţiune centrală, s-au făcut modificări ale structurii chimice la nivelul caracterului lipo/hidrofil, pentru a limita penetrarea barierei hematoencefalice. Au rezultat derivaţi a căror actiune este limitată periferic.

Alte direcţii de abordare sunt cuaternalizarea opioizilor cu acţiune centrală sau identificarea de compuşi ce pot fi folosiţi ca transportori ai opioizilor din SNC către periferie.

1.2.1. Agonişti κ cu acţiune periferică

Agoniştii receptorilor opioizi κ sunt analgezice foarte eficiente în modelele experimentale de durere viscerală, efectul lor fiind mediat în periferie. ţintele lor moleculare includ, pe lângă receptorii k din periferie, şi anumite structuri nonopioide, precum canalele de sodiu localizate la nivelul aferenţelor senzitive primare.

Iniţial, primii agonişti creaţi erau molecule de mici dimensiuni care străbăteau bariera hematoencefalică, însă aceştia prezentau numeroase efecte secundare centrale (sedare şi disforie). De aceea noile direcţii de cercetare se îndreaptă către agoniştii selectivi periferici care sunt de interes pentru acţiunea analgezică în chirurgia abdominală, pancreatită, dismenoree, naştere sau afecţiuni precum sindromul colonului iritabil şi dispepsia.

Scanned with OKEN Scanner

Până în prezent s-au efectuat doar un mic număr de teste clinice pilot iar rezultatele sunt promiţătoare, deşi este nevoie în continuare de sintetizarea unor noi agonişti mai selectivi pentru periferie. (18)

1.2.2. Agoniştii μ cu acţiune periferică

Loperamidul, agonist opioid cu selectivitate pentru subtipul μ de receptor opioid, a fost dezvoltat iniţial ca medicament antidiareic, fiind substanţa activă din preparatul Imodium AD. Loperamidul nu traversează bariera hematoencefalică în cantităţi semnificative, având efect strict periferic. Nu prezintă potenţial addictiv şi nu dezvoltă toleranţă, motiv pentru care este singurul opioid care se eliberează din farmacii fără prescripţie medicală. (6, 16)

Studii experimentale au demonstrat că loperamidul administrat periferic are o acţiune antihiperalgezică, reducând durerea de tip inflamator la nivelele bazale fără a produce analgezie prin mecanism central. Pe modelele de durere inflamatorie experimentală potenţa şi eficacitatea loperamidului a fost similară cu cea a morfinei în administrare locală sau intraarticulară. Rezultatele clinice sunt contradictorii. (6, 16)

Alţi agonişti opioizi ì aflaţi în stadii avansate de studii clinice pentru aplicaţii ca analgezice opioide periferice sunt ADL 8-2698 (studii clinice fază 2/3 pentru ileus postoperator şi sindromul de disfuncţiei gastrointestinală opioidă) şi ADL 2-1294 (nu străbate bariera hematoencefalică, studii clinice fază 1/2 pentru acţiune analgezică în administrare topică în durere cutanată (Glaxo-Smith-Kline), oculară (Santen Pharmaceuticals) sau în chirurgia artroscopică sau laparoscopică (Adolor).

2. DESIGNUL ORIENTAT DE DERIVAŢI DE PEPTIDE OPIOIDE ENDOGENE

2.1. Utilizarea opioizilor endogeni ca analgezice

Utilizarea opioizilor endogeni ca analgezicede provenienţă exogenă se poate realiza în condiţiile asigurării penetrării barierei hematoencefalice de către aceste molecule. Principalele obstacole în acest sens îl constituie caracterul hidrofil şi instabilitatea enzimatică ridicată a opioizilor endogeni, datorită structurii lor de fragmente peptidice.

Astfel, există mai multe strategii de transport a peptidelor în SNC şi anume:

- tehnici invazive
- tehnici fiziologice
- tehnici farmacologice.

Scopul tehnicilor farmacologice este să transforme moleculele hidrofile în molecule lipofile. S-au încercat încapsularea peptidelor în lipozomi sau transformarea grupărilor C sau N terminal în grupări mai lipofile, dar fără rezultate notabile.

Mai mult, pe lângă problema liposolubilităţii, se mai adaugă degradarea enzimatică rapidă şi modificarea transportului bidirecţional prin bariera hematoencefalică.

O soluţie ar putea fi tehnica definită ca *„împachetare moleculară"*, în care peptidul studiată este plasat într-o moleculă mai mare, nonpeptidică, cu multiple regiuni lipofile şi care împiedică recunoaşterea de către peptidaze. În plus, această moleculă are ataşată şi o grupare funcţională specifică ce asigură reţinerea conjugatului în SNC.

Altă posibilitate este *glicozilarea* moleculelor peptidice a opioizilor endogeni, facilitându-se astfel transportul lor prin bariera hematoencefalică, devenind astfel posibilă administrarea sistemică.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Utilizarea de inhibitori ai enzimelor de degradare a opioizilor endogeni

Pentru a preveni degradarea opioizilor endogeni şi a permite astfel acţiunea lor analgezica, s-a încercat inhibarea peptidazelor implicate în acest proces.

Este vorba de două enzime, aparţinând familiei Zn metalopeptidazelor, numite NEP (neutral endopeptidaza) si APN (aminopeptidaza N).

Pentru a obţine efectul dorit, s-au investigat fie inhibitori specifici ai enkefalinazelor, fie amestecuri ce conţineau inhibitori pentru ambele enzime. Principala problemă rămâne selectivitatea scăzută a acestor inhibitori, precum şi efectele lor adverse multiple. (2)

Studiile în laborator au confirmat că inhibitorii de NEP şi APN potenţează efectul analgezic al enkefalinelor exogene, ceea constituie o baza de acţiune în vederea obţinerii de noi clase de analgezice.

Rezultate promiţătoare sunt aduse de studiile asupra analogilor de endomorfină 2 rezistenţi la acţiunea dipeptidil-peptidazei IV, enzima de degradare a endomorfinei. Un alt studiu a pus în evidenta posibilitatea utilizării de inhibitori selectivi ai dipeptidil-peptidazei IV (diprotin A şi B), ca potenţiale substanţe analgezice. (22)

CONCLUZII

Managementul durerii este una dintre cele mai mari probleme ale comunităţii medicale de azi. Datorită efectelor adverse ale analgezicelor narcotice aflate astăzi pe piaţă, mulţi pacienţi rămân netrataţi sau primesc o terapie inadecvată. Principalele inconveniente ale analgezicelor actuale sunt efectele asupra SNC şi efectele gastrointestinale.

Prin urmare, scopul urmărit de toate clasele noi de analgezice aflate în cercetare este acela de a creşte selectivitatea în raport cu situsul de acţiune şi de a reduce la minimum toate efectele nedorite.

Noile tehnologii de investigare moleculare şi genetică, asociate cu progresul semnificativ înregistrat de echipamentele informatice, permit o nouă abordare în ceea ce priveşte cercetarea de noi substanţe cu rol analgezic, abordare care are ca punct de plecare relaţia structură-acţiune.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alkorta, I.; Loew, G.H.** A 3D model of the d-opioid receptor and ligand–receptor complexes. Protein Eng. 1996, 9, 573–583.
2. **Bernard P.R., Noble F.** Dual inhibitors of enkephalin-degrading enzymes as potential new medications in the management of pain and opioid addiction. National Institute on Drug Abuse – monograph series. No. 147, 104-146.
3. **Calderon S.N.** SNC 80 and related opioid agonists. Current Pharmaceutical Design. March, 2004, vol 7, 733-742.
4. **Cashman, J.R., MacDougall, J.M.** Dynamic Medicinal Chemistry In the elaboration of Morphine-6-Glucuronide Analogs. Current Topics in Medicinal Chemistry, June 2005, no. 6, 585-594.
5. **D.A. Filimonov, V.V. Poroikov.** Pass: Computerized Prediction Of Biological Activity Spectra For Chemical Substances. Design of Biooactive Compounds. (1996).Oxford: BIOS Scientific Publishers, p.47-56.
6. **DeHaven-Hudkins DL, Cortes Burgos L, Cassel JA, Daubert JD, DeHaven E, Mansson E, Nagasaka H, Zu G, Zaksh T,** Loperamide, an opioid antihyperalgesic agent with peripheral selectivity, J Pharmacol Exp Ther, 1999, 289(1):494-502.
7. **Desmeules, J.A., Oestreicher, M.K., Piguet, V., Allaz, A.F. & Dayer, P.** Contribution of cytochrome P-4502D6 phenotype to the neuromodulatory effects of dextromethorphan. J. Pharmacol. Exp. Ther. 288, 607–612 (1999).
8. **Dionne RA, Witter J,** NIH-FDA Analgesic Drug Development Wprkshop: translating scientific advances into improved pain relief, Clin J Pain, 2003, 19(3):139-147.
9. **Fillzola, M.; Carteni-Farina, M.; Perez, J.J.** Molecular modeling study of the different ligand–receptor interactions at μ-, d-, and k-opioid receptors. J. Comput.-Aided Mol. Des. 1999.
10. **Flores, C.M. & Mogil, J.S.** The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management. Pharmacogenomics 2, 177–194 (2001).
11. **Husbands SM M.H.,** Kappa-opioid ligands. Expert Opinion on Therapeutics Patents. December 2004, no. 12, 1725-1741.

Scanned with OKEN Scanner

12. **Ken Kanematsu1 and Takeshi Sagara.** An Approach to the Rational Design of Opioid Receptor Ligands : Nonnarcotic k-Opioid Receptor Ligand KT-95 Free from Euphoria and/or Dysphoria. Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents, 2001, 1, 1-25
13. **Lewis J.W., Husbands S.M.** The orvinols and related opioids – high affinity ligands with diverse efficacy profiles. Current Pharmaceutical Design. March 2004, no. 7, 717-732.
14. **Loew GH,** Molecular Modeling of Opioid Analgesics, Modern Drug Discovery, 1999, 2(6) 24–26.
15. **Metcalf MD, Coop A.,** Kappa Opioid Antagonists: Past Successes and Future Prospects, AAPS Journal, 2005; 7(3): Article 71.
16. **Nozaki-Taguchi N, Yaksh TL,** Characterization of the Antihyperalgesic Action of a Novel Peripheral Mu-opioid Receptor Agonist—Loperamide, Anesthesiology 1999; 90:225-234.
17. **Partelini M.G.,** The Function Of The Extracellular Regions In Opioid Receptor Binding: Insights From Computational Biology. Current Topics In Medicinal Chemistry. April 2005, no. 3, 357-367.
18. **Pierre J.-M. Riviere.** Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. British Journal of Pharmacology (2004) 141, 1331–1334.
19. **Pogozeva, I.D.; Lomize, A.L.; Mosberg, H.I.** Opioid receptor three-dimensional structures from distance geometry calculations with hydrogen bonding constraints. Biophys. J. 1998, 75, 612–634.
20. **Pogozheva ID, Przydzial MJ, Mosberg HI.,** Homology Modeling of Opioid Receptor-Ligand Complexes Using Experimental Constraints, AAPS Journal., 2005; 7(2):434-448
21. **Rose, M.A. & Kam, P.C.** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia 57, 451–462 (2002).
22. **Sakurada C.** Development of a new analgesic based on metabolism of endomorphin, an endogenous opioid peptide. Yakugaku Zasshi. 2004 Aug;124(8):549-54.
23. **Schiller PW.,** Opioid Peptide-Derived Analgesics, AAPS Journal., 2005; 7(03): Article 56.
24. **Shenderovich MD, Liao S, Qian X, Hruby VJ.** A three-dimensional model of the delta-opioid pharmacophore: comparative molecular modeling of peptide and nonpeptide ligands. Biopolymers. 2000 Jun;53(7):565-80.
25. **Smith PA, Moran TD.** The nociceptin receptor as a potential target in drug design. Drug News Perspect. 2001 Aug;14(6):335-45.
26. **Strahs, D.; Weinstein, H.** Comparative modeling and molecular dynamics studies of the d-, k-, and μ-opioid receptors. Protein Eng. 1997, 10 (9), 1019–1038.
27. **Zaveri N.** Peptide and nonpeptide ligands for the nociceptin/orphanin FQ receptor ORL1: research tools and potential therapeutic agents. Life Sci. 2003 Jun 27;73(6):663-78.

Scanned with OKEN Scanner

ASEDIUL OPIOIZILOR ALIMENTARI – EXORFINELE

Irina M. Jaba, Ostin C. Mungiu

INTRODUCERE

Precursorii peptidelor opioide endogene – proenkefalina (care generează enkefaline), prodinorfina (sursa dinorfinei A şi rimorfinei) şi proopiomelanocortina (POMC, precursor pentru beta-endorfină) sunt molecule diferite din punct de vedere structural şi fiziologic. Cu toate acestea, peptidele opioide endogene derivate din aceşti precursori, definite ca fiind *peptide opioide tipice*, au în comun o secvenţă peptidică caracteristică, denumită *motiv opioid* sau *motiv enkefalinic* – secvenţa Tyr-Gly-Gly-Phe. (24,25,35)

Recent, studii extensive de farmacologie au indicat că familia de peptide opioide este mult mai diversă, şi că există şi alte forme de liganzi care nu conţin în secvenţa lor motivul enkefalinic, definiţi ca *peptide opioide atipice* sau *peptide morfinomimetice*. Aceste peptide au o proveniență foarte diversă, fiind izolate la mamifere în ţesuturi neuronale sau non-neuronale sau, mai recent, la alte specii (tegumente de batracieni – dermorfina). Elementul structural comun pentru peptidele opioide atipice este prezenţa tirozinei la capătul N-terminal al lanţului peptidic. (35)

Încă de la începutul anilor 80, o serie de observaţii empirice legate de efectele anumitor alimente în boli psihice precum schizofrenia şi autismul au condus la formularea de ipoteze legate de prezenţa în structura chimică a laptelui sau făinii de grâu a unor proteine precursoare de peptide opioide, cu activitate agonistă sau antagonistă, în formă inactivă. Ulterior, prin studii enzimatice *in vitro* (cu o combinaţie de proteinaze şi pepsină gastrică) şi/sau prin studierea produsului de digestie gastrointestinală, s-au obţinut astfel de secvenţe peptidice biologic active.

Aceste peptide au primit denumirea de ***exorfine***, datorită originii lor exogene şi activităţii de tip opioid. (40)

S-a postulat atunci că exorfinele ar trebui să îndeplinească o serie de *condiţii* pentru a se dovedi că aceste peptide ar putea funcţiona ca peptide opioide la nivelul sistemului nervos central *in vivo*.

- să fie eliberate în lumenul intestinal în cursul digestiei proteinelor precursoare;
- să fie rezistente la degradarea de către proteazele intestinale;
- să fie absorbite nemodificate prin membrana vilozităţilor intestinale în plasmă;
- să treacă bariera hemato-encefalică pentru a ajunge să acţioneze la nivelul receptorilor opioizi de la nivel central;
- să interacţioneze cu receptorii opiozi din plexul mezenteric sau sistemul nervos central, după modelul peptidelor opioide endogene.

S-au identificat astfel de exorfine în componenţa făinii de grâu (proteina precursoare – *glutenul*), porumbului (precursor – *zeina*), produselor lactate (proteina precursoare – *cazeina*) sau, posibil, produselor de carne (proteina precursoare – *hemoglobina*). O parte dintre acestea sunt eliberate din proteinele precursoare în urma digestiei, altele sunt generate prin procesarea alimentelor, rezultînd

Scanned with OKEN Scanner

hidrolizate proteice utilizate în alimentaţie (caseine din produsele lactate, proteina din soia). De asemeni, cercetările din ultimii ani au adus dovezi că exorfinele îndeplinesc toate condiţiile enumerate mai sus.(7,9,15,16,36)

IDENTIFICARE. CARACTERISTICI STRUCTURALE

Exorfinele sunt molecule cu greutate moleculară mică şi sunt de obicei reprezentate de peptide scurte, cu trei, pînă la zece aminoacizi, deşi şi lanţuri mai lungi sunt posibile. În urma digestiei, proteinele alimentare care au în componenţa lor aceste peptide le vor elibera. Exorfinele sunt în continuare absorbite din intestin de unde trec în sânge, interacţionând cu organiamul uman cu efecte psihoactive. (9,13)

S-a ridicat în mod logic întrebarea de ce aceste peptide nu sunt scindate mai departe în cursul digestiei. Se pare că organismul uman nu dispune de proteazele necesare, motiv pentru care exorfinele sunt disponibile pentru absorbţia intestinală. Rolurile fiziologice ale acestor peptide se pot exercita la distanţă în organism sau la nivel local, în tubul digestiv.

Observaţiile empirice înregistrate în clinică asupra administrării de proteine precursoare de exorfine, au indicat un real profil funcţional de tip opioid, şi cunoscându-se că cele mai importante acţiuni ale opioizilor sunt mediate la nivelul sistemului nervos central (SNC) s-a pus problema trecerii exorfinelor prin bariera hematoencefalică.

Studii realizate recent au demonstrat că o serie de peptide scurte, printre care şi peptide opioide atipice cum sunt deltorfinele sunt transportate prin bariera hematoencefalică prin intermediul unui *mecanism activ, mediat de transportori polispecifici* (transportori membranari ai familiei de gene Oatp/OATP; OATP – organic anion-transporting polypeptides). Studii de imunoradiohistologie au confirmat prezenţa de *exorfine în structuri discrete corticale*. În aceste condiţii este foarte probabil ca şi exorfinele, multe dintre ele strâns înrudite structural cu deltorfinele, să utilizeze aceleaşi mecanisme de trasport, pătrunzând la nivelul SNC şi exercitându-şi acţiunea pe receptorii opioizi centrali. (12,27)

Mai mult, odată absorbite, aceste peptide tind să se acumuleze în organism şi pot cauza reacţii adverse importante, mai ales la indivizii cu o serie de afecţiuni particulare (boală celiacă, autism, schizofrenie, unele forme de epilepsie). Aceşti indivizi suferă de anumite deficienţe genetice care îi împiedică să scindeze în mod eficient proteinele alimentare precursoare de exorfine. (36)

Peptide opioide exogene eliberate din lapte

Laptele este recunoscut ca fiind o sursă de molecule reglatoare – factori de creştere, hormoni, factori de eliberare hormonală, imunoglobuline şi alte peptide. S-au identificat în lapte două tipuri de peptide opioide biologic active: agonişti şi antagonişti opioizi. (Tabelul 1) (21,22,23)

Aceste peptide sunt eliberate prin activitatea conjugată a proteazelor gastrointestinale sau microbiene în cursul procesului de digestie gastrointestinală sau prin procesele de fermentare industrială a laptelui. Astfel, atunci când se consumă produse lactate fermentate, o parte dintre aceste peptide sunt deja formate în urma acţiunii enzimelor bacteriilor lactice prin fermentare, iar restul se vor forma în urma digestiei. În acest mod, preparate de lapte rezultate în urma preparării laptelui pentru formule de lapte hipoalergenic pentru copii sau pentru alte aplicaţii clinice precum alimentaţia enterală vor consta exclusiv din peptide, obţinute prin hidroliza proteinelor lactate. Mai mult, s-a demonstrat că o serie de bacterii utilizate în producerea unora dintre tipurile de brânză sau produse lactate (*Lactobacillus GG, Lactococcus lactis*), precum şi speciile de *Lactobacillus* regăsite în intestinul uman pot produce exorfine acţionând independent. (7,20,22,37,38)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1
Principalele exorfine identificate în produsul de digestie al laptelui uman sau de vacă

Proteina precursoare (fragment)	Peptid biologic activ (exorfină)	Secvență	Activitate opioidă
Cazeina α	α cazomorfina (cazeină αS1-exorfină[2])	Arg_{57}-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu_{63}[2] Arg_{57}-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu_{62}[2] Tyr_{59}-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu_{65}[2]	Agonist δ
Cazeina β	β cazomorfine	Tyr_{60}-Pro-Phe-Pro_{63}[2] Tyr_{60}-Pro-Phe-Pro_{63}-$CONH_2$ (morficeptin)[2] Tyr_{60}-Pro-Phe-Pro-Gly_{64}[2] Tyr_{60}-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro_{65}[2] Tyr_{60}-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile_{66}[2] (D-Ala2)- Tyr_{60}-Pro-Phe-Pro-Gly_{64}[2] Tyr_{61}-Pro-Phe-Val_{64}[1] Tyr_{61}-Pro-Phe-Val_{64}-$CONH_2$ (valmuceptin)[1] Tyr_{61}-Pro-Phe-$DVal_{64}$ (devalmuceptin)[1] Tyr_{61}-Pro-Phe-Val-Glu_{65}[1] Tyr_{61}-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile_{67}[1] Tyr_{61}-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile-Pro_{68}[1] Tyr_{61}-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile-Pro-Tyr_{69}[1]	Agoniști μ
	β cazorfina	Tyr_{47}-Pro-Ser-Phe_{51}[1]	Agonist
Cazeina κ	cazokine[2] – A - B - C	Tyr_{35}-Pro-Ser-Tyr-Gly-Leu-Asn_{41}[2] Tyr_{58}-Pro-Tyr-Tyr_{61}[2] Tyr_{25}-Ile-Pro-Ile-Gln-Tyr-Val-Leu-Ser-Arg_{34}[2]	Antagoniști μ/κ
α-lactalbumina	α-lactorfina	Tyr_{50}-Gly-Leu-Phe_{53}[1,2]	Agonist μ (potență slabă)
β lactoglobulina	β-lactorfina	Tyr_{11}-Leu-Leu-Phe_{14}[2]	Agonist μ (potență slabă)
Lactoferine[2] Lactotransferine[1]	lactoferoxina	Lys_{623}-Tyr-Leu-Gly-Pro-Gln-Tyr_{679}[2]	Antagonist μ
Serum albumină[2]	serorfin	Tyr_{399}-Gly-Phe-Asn-A_{401}[2]	Agonist

[1]lapte uman, [2]lapte de vacă

Dintre exorfinele rezultate prin digestia laptelui, o semnificație funcțională aparte au β-***cazomorfinele (β-CM)***, izolate în intestinul subțire din digestia de cazeină b. Secvența primară a β-CM corespunde reziduurilor aminoacidice de la 60 la 70 din structura cazeinei β (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu, b-CM-11, pro-CM), secvența fiind conservată în structura cazeinei β umane, cât și bovine și ovine. S-a demonstrat existența a mai multe β-CM, toate reprezentând fragmente de β-CM-11 scurtate la capătul C-terminal. Fragmente obținute natural de β-CM-11 au fost detectate în conținutul intestinal la oameni și porci, precum și din plasma umană. Mai mult, la femei periparturiente s-au izolat în plasmă astfel de fragmente, probabil resorbite din constituenții lactați existenți în țesutul mamar. (7,9,32,34)

Absorbția și traversarea barierelor fiziologice

Deși s-a demonstrat absorbția cazomorfinelor din intestinul subțire, puține se cunosc despre mecanismele implicate. S-a postulat că β-CM-11 ar putea fi absorbită ca atare sau ar fi scindată la β-CM mai scurte de către peptidazele din membrana vilozităților intestinale. Totuși, în plasmă, precum și în membrana vilozităților intestinale s-a identificat o enzimă, dipeptidil-peptidaza (DPP-IV), care scindează fragmente dipeptidice de la nivelul capătului N-terminal al peptidelor, după un rest aminoacidic de prolină sau alanină. Inițial această enzimă scindează moleculele de β-CM în fragmente mai mici inactive, însă se pare că β-CM inhibă treptat acțiunea DPP-IV, permițând altor β-CM să traverseze mucoasa vilozităților intestinale intacte și să-și exercite activitatea de tip opioid. (7,8,9)

Absorbția intestinală a peptidelor biologic active din lapte este favorizată de prezența în lapte a unor molecule care cresc permeabilitatea mucoasei intestinale (lactoză, substanță P).

Scanned with OKEN Scanner

Peptide opioide exogene eliberate din gluten

Făina de grâu şi, prin aceasta toate produsele de panificaţie, pastele, produsele de patiserie, pizza, prăjiturile şi chips-urile conţin *gluten*. Glutenul din făina de grâu este o combinaţie complexă de numeroase proteine diferite (ex. gliadina, glutenina, etc.). Din produsul rezultat în urma digestiei enzimatice a glutenului s-au identificat 5 peptide opioide diferite (gluten-exorfine sau gliadinofirne) şi analogii lor. (Tabelul 2) (5,10,11)

Gluten-exorfina A5 este o secvenţă care se repetă de 15 ori în structura primară a gluteninei; în plus, din aceeaşi structură primară s-au mai izolat o serie de analogi care demonstrează grade diferite de activitate opioidă. (5,10,11)

Gluten-exorfinele B şi C nu au găsite în structura primară a gliadinei sau gluteninei, deşi au fost identificate în produsul de digestie al glutenului ca rezultat al acţiunii enzimelor gastrointestinale. Cel mai probabil este că acestea provin dintr-o altă proteină aparţinând complexului care este glutenul, proteină încă nedescrisă ca secvenţă.

Gluten-exorfina B5 este peptidul cu activitatea opioidă cea mai puternică, atât din seria gluten-exorfinelor cât şi dintre toate peptidele opioide exogene naturale identificate vreodată.

Absorbţia şi traversarea barierelor fiziologice

Se pare că proteinele din făina de grâu au capacitatea de a-şi facilita propria absorbţie intestinală. Astfel, gliadina determină eliberarea de *zonulin (zonula occludens toxin),* moleculă care are capacitatea de a lărgi joncţiunile epiteliului intestinal, favorizând absorbţia unor molecule peptidice. Efectul este egal atât pentru celiaci cât şi pentru non-celiaci, implicând că diferenţa nu constă în absorbţia diferită a proteinelor din grâu, cât în reacţia diferită la acestea consecutiv absorbţiei. Mai mult, a fost identificat un receptor pentru zonulin la nivelul creierului, sugerând că gliadinele din plasmă ar putea „deschide" şi bariera hematoencefalică prin acelaşi mecanism. Aceste rezultate susţin posibilitatea unor efecte la nivelul SNC. (5,19)

Peptide opioide exogene eliberate din hemoglobină

Peptidele opioide exogene identificate în interiorul secvenţei hemoglobinei au fost denumite **hemorfine**. Astfel de peptide s-au identificat prin analiza digeratului gastric sau gastrointestinal. Încercarea de a obţine industrial hidrolizate de hemoglobină cu structură de exorfine a condus la sinteza unor peptide opioide intermediare corespunzând secvenţei 31-40 din structura lanţului beta al hemoglobinei – LVV hemorfina 7, Leu-Val-Val-Tyr-Trp-Gln-Arg-Phe. (16)

RELAŢIA STRUCTURĂ ACŢIUNE

1. Secvenţa aminoacidică a exorfinelor este importantă în primul rând din punctul de vedere al afinităţii şi activităţii la nivelul receptorilor opioizi. Pentru majoritatea exorfinelor, prezenţa tirozinei la capătul N-terminal este condiţia *sine qua non* pentru interacţiunea cu receptorii opioizi. Astfel, potenţialul negativ localizat în vecinătatea grupării hidroxilice fenolice a Tyr pare să fie esenţial pentru fixarea pe situsul de legare al receptorilor opioizi.

Caracteristicile structurale prezente cu frecvenţa cea mai mare, atât în cazul peptidelor opioide endogene cât şi exogene, sunt Tyr la capătul N-termins, urmată de prezenţa unui alt aminoacid aromatic în poziţia 3 sau 4 (în cazul enkefalinelor, Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu/Met).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2
Gluten exorfinele şi principalii lor analogi identificaţi în produsul de digestie al glutenului

Proteina precursoare	Secvenţă	Peptid biologic activ (exorfină)	Activitate opioidă
Gluten (gliadina/glutenina)	Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr-Ser		δ
Gluten (gliadina/glutenina)	Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr	Gluten-exorfina A5	δ
Gluten (gliadina/glutenina)	Gly-Tyr-Tyr-Pro	Gluten-exorfina A4	δ
	Arg-Tyr-Tyr-Pro	Analog	
	Ser-Tyr-Tyr-Pro	Analog	
	Trp-Tyr-Tyr-Pro	Analog	
	antagonist	Analog	
	Tyr-Tyr-Pro-Thr	Analog	
	Tyr-Tyr-Pro	Analog	
	Gly-Tyr-Tyr-Leu	Analog	
	Gly-Tyr-Tyr-Ser	Analog	
	Gly-Tyr-Tyr		
Gluten (???)	Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu	Gluten-exorfina B5	μ/δ
Gluten (???)	Tyr-Gly-Gly-Trp	Gluten-exorfina B4	μ/δ
Gluten (???)	Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu	Gluten-exorfina C	δ

Beta-cazomorfinele, β cazorfina, precum şi gluten exorfinele B, prezintă toate caracteristice secveţei peptidice precizate (Tyr N-terminală, un al doilea reziduu aminoacidic aromatic, precum Phe sau Trp, în poziţia 3). De asemeni, în cazul unora dintre peptidele opioide atipice (b cazomorfinele, b cazorfina), o caracteristică definitorie pentru o potenţă importantă a activităţii opioide este şi prezenţa unui reziduu de Pro în poziţia 2, deoarece s-a raportat că Pro menţine orientarea corectă a lanţurilor laterale ale Tyr şi Phe adiacente. (10,22)

Pentru exorfinele sau analogii exorfinici lipsiţi de reziduul aromatic în potiţia 3, cum este gluten exorfina C, o condiţie esenţială pentru o bună activitate opioidă este un reziduu aminoacidic alifatic dar hidrofob (Ile, Nva, Nle, mai puţin Leu, Val). (10)

Totuşi, cel mai potent peptid opioid exogen izolat natural rămâne gluten-exorfina B5 (Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu), care prezintă atât Tyr la capătul N-terminal, cât şi o mare similitudine secvenţială cu Leu-enkefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu). S-a concluzionat de aici că Leu în poziţia 5 este importantă pentru potenţa opioidă la nivelul receptorilor d. (10,11)

Deşi b *cazomorfinele* au fost identificate în plasma umană consecutiv consumului de produse lactate, iar după unii autori ar traversa chiar bariera hemato-encefalică acţionând la nivelul receptorilor opioizi centrali, ele rămân structuri peptidice supuse acţiunii peptidazelor plasmatice şi, de aceea, acţiunea lor este de scurtă durată.

De aceea, s-au făcut numeroase încercări de sinteză a unor secvente modificate de b cazomorfine cu acţiune mai durabilă şi o mai mare potenţă analgezică. Cele mai promiţătoare rezultate au fost obţinute prin amidarea la capătul C-terminal sau substituţia unui L-aminoacid cu D-aminoacidul respectiv (de exemplu: morficeptinul b cazomorfin-4-amidă; casokefamida D-Ala^{2,4}, Tyr^{5}-b cazomorfin-4-amidă). (36)

Există totuşi şi ***excepţii***, cum sunt *exorfinele din a cazeină* sau *gluten exorfinele A*. Pentru *gluten exorfinele A* elementul structural constant este glicina (Gly) la capătul N-terminal. În cazul analogilor de gluten exorfine A, la care Gly este substituită cu un alt aminoacid se constată diminuarea activităţii. Altă caracteristică unică, care deosebeşte aceste exorfine de restul exorfinelor şi endorfinelor este prezenţa a 2 reziduuri de Tyr consecutive.

2. Un alt fenomen pentru care secvenţa aminoacidică are o importanţă majoră este absorbţia în formă activă, nescidată a exorfinelor din lumenul intestinal.

S-a demonstrat ulterior că pro-cazomorfinele sunt rezistente la proteoliza enzimelor gastrice şi pancreatice, datorită *caracterului hidrofob al moleculei, conferit de reziduurile de prolină (Pro)*. Se

Scanned with OKEN Scanner

pare că prezenţa reziduurilor de prolină (Pro) din structura exorfinelor ar inhiba hidroliza la nivel intestinal. Mai mult, peptidele care conţin în structură aminoacizi cu lanţuri alifatice nonpolare sau aromatice sunt rezistente şi la fermentaţia microbiană.(9)

PROPRIETĂŢILE FUNCŢIONALE ALE EXORFINELOR

S-a investigat afinitatea pentru receptorii opioizi şi activitatea farmacologică a peptidelor opioide exogene, endorfinele. Din întregul grup, cel mai bine investigate au fost b-cazomorfinele şi unii derivaţi sintetici ai acestora, precum morficeptinul (derivat amidic).

Exorfinele au demonstrat afinitate pentru *receptorii opioizi* m, asociaţi cu analgezia, deprimarea respiraţiei, constipaţia şi dependenţa (toate peptidele din lapte, cu excepţia celor derivate din a cazeină) *şi* d, asociaţi cu analgezia (exorfinele din a cazeină). Fragmentul b-CM-5 a indus cea mai puternică activitate de tip opioid. Morficeptinul este cel mai puternic agonist pe receptorul m (de 25 de ori mai puternic decât b-CM-5).

Antagonişti opioizi au fost utilizaţi pentru identificarea subtipurilor de receptori asupra cărora acţionează exorfinele, precum şi a structurilor unde se manifestă rolurile acestora.

Studii funcţionale au demonstrat că exorfinele determină efecte variate, în funcţie de nivelul la care acţionează. (Figura 1)

- întârzierea golirii gastrice şi inhibarea tranzitului intestinal (acţiune antidiareică) la variate specii, acţionând asupra receptorilor opioizi m centrali (s-a observat că străbat bariera hematoencefalică, se cuplează cu receptorii opioizi centrali, determină consecutiv eliberarea de opioizi endogeni din hipofiză sau medulara suprarenală, opioizi care acţionează pe neuronii mezenterici intestinali) şi mezenterici (hiperpolarizare membranară a neuronilor mezenterici care inhibă descărcările neuronale şi prin aceasta inhibă eliberarea de acetilcolină); (8)
- creşteri ale nivelului plasmatic postprandial de insulină, somatostatin şi polipeptid pancreatic la administrarea orală, cu influenţă asupra reglării nivelului de glucoză postprandial şi comportamentului alimentar;

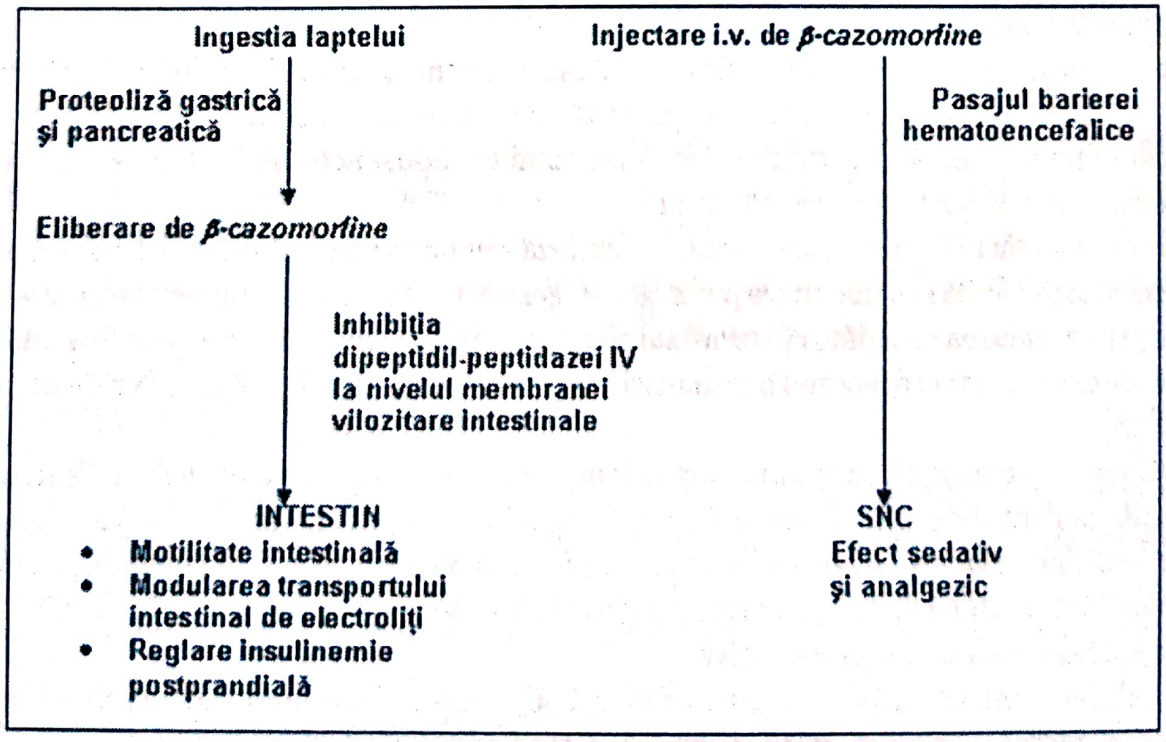


Figura 1
Comparaţie între efectele biologice ale exorfinele în relaţie cu modul de administrare (după Tani F. Ş.a., Chang K.J. Ş.a.). (4,32)

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că exorfinele, şi în special cazomorfinele, determină întârzierea golirii gastrice, induce un efect de saţietate prin distensia stomacului şi declanşarea unor reflexe vagale. Totuşi, participarea vagului implică şi alţi stimuli non-gastrici, cum sunt prezenţa unor nutrienţi specifici în intestin sau eliberarea unor peptide precum colecistokinina, care participă la întîrzierea golirii gastrice. Recent s-a demonstrat că exorfinele induc saţietatea, acţionând atât prin activarea receptorilor opiozi mezenterici, cât şi a receptorilor pentru colecistokinina A. (2,26,28)

- modularea transportului intestinal al electroliţilor, în sensul stimulării absorbţiei acestora şi contribuind, încă o dată, la acţiunea antidiareică citată mai sus. Acţiunea este realizată în condiţiile prezenţei în lumenul intestinal a exorfinelor rezultate din digestia proteolitică a laptelui, în special, dar şi a glutenului din grâu, mediată de receptorii opioizi de la nivel intestinal.
- Este de asemenea posibil ca, în plus faţă de rolul lor ca regulatori exogeni, o serie de exorfine provenite din lapte să intervină în reglarea endocrină a sarcinii, probabil prin intermediul eliberării de prolactină. Astfel, probabil, în ţesutul glandei mamare se eliberează cazomorfine, care ulterior au fost identificate în plasma femeilor periparturiente, de unde ajung să acţioneze la nivelul receptorilor opioizi. Sistemul cardiovascular la mamiferele gravide sau care alăptează pare să reprezinte o altă ţintă a cazomorfinelor, cu funcţii cardioprotective datorită efectului lor inotrop pozitiv şi antiaritmic.
- O circumstanţă deosebită este reprezentată de rolul laptelui matern la noul-născut. Se pare că la aceştia laptele matern, prin exorfinele pe care le conţine, are unele proprietăţi „addictive", menţinând apetitul nou-născutului pentru laptele matern; de asemeni, laptele matern ar avea proprietăţi sedative şi de a induce somnul.
- Modularea răspunsului imun; administrate oral, exorfinele intercţionează cu componentele sistemului imun ale mucoasei intestinale, cel mai probabil prin receptorii opioizi ai limfocitelor din *lamina propria*. Pentru exorfinele derivate din cazeină s-a demonstrat că rolul imunomodulator constă în stimularea proliferării limfocitelor umane şi a fogocitozei la macrofage.
- Consecutiv administrării intracerebroventriculare a exorfinelor (ex. b cazomorfine) s-a demonstrat o acţiune analgezică semnificativă, însă este discutabil dacă administrarea orală a proteinelor precursoare sau a laptelui, chiar în cantităţi mari, ar avea acelaşi efect.

Deşi exorfinele pot fi eliberate într-un număr mare în lumenul gastrointestinal, absorbţia acestor peptide este neregulată, cu mari variaţii în producerea simptomelor caracteristice substanţelor opioide,ceea ce face ca interpretarea unor astfel de date să fie deosebit de greu de cuantificat.

EXORFINELE, TERAPIA NUTRIŢONALĂ ŞI BOLILE PSIHICE

Studii recente aduc tot mai numeroase argumente privind implicarea receptorilor sistemului opioid în modularea unor anormalităţi biochimice la indivizii cu o serie de tulburări psihice – depresie, schizofrenie, autism, dependenţe alimentare. În condiţiile în care opioizi cum sunt exorfinele sunt prezenţi în alimentaţia zilnică, s-a impus clarificarea mecanismelor prin care exorfinele ar modula activitatea psihică a acestor bolnavi. (27)

Autismul

Autismul, care este caracterizat de exprimarea emoţională redusă şi non-responsivitatea la stimuli dureroşi, ar putea fi datorat unui sistem opioid hiperactiv. Mai mult, s-au descris o serie de similarităţi între unele dintre simptomele autismului şi efectele utilizării îndelungate a morfinei. Astfel, s-a teoretizat posibilitatea ca la copiii cu autism să existe şi nivele crescute de beta-endorfină.

Scanned with OKEN Scanner

Independent de aceasta, în *urina copiilor cu autism s-au identificat o serie de peptide anormale.* Cam în aceeaşi perioadă au fost identificate exorfinele care, eliberate din proteine precursoare alimentare în lumenul intestinal, de unde trec apoi în sînge. Se pare că la autişti absorbţia acestor peptide din lapte sau gluten este exagerată comparativ cu populaţia normală. Consecutiv, majoritatea sunt excretate în urină, însă se pare că o parte ajung la nivelul SNC. Aici, exorfinele fie exercită un efect opioid direct, fie formează complexe ireversibile cu peptidazele care scindează endorfinele naturale, fenomene care sunt mai evidente la bolnavii de autism (la care s-au înregistrat şi nivele plasmatice crescute de endorfine nemetabolizate). De asemeni, s-a observat la copiii cu autism o preferinţă pentru consumul restrictiv de pâine, paste, cereale şi lapte, toate alimente cu conţinut de exorfine, comportament asemănător cu addicţia. (27,29)

Toate aceste observaţii au contribuit la formularea unei ***teorii exorfinice a autismului.*** S-a speculat că autismul ar putea fi consecinţa unor multiple anormalităţi intestinale:

- a unei absorbţii excesive, datorită afectării joncţiunilor strânse dintre celulele epiteliale ale vilozităţilor intestinale; (Figura 2)
- a scindării insuficiente a peptidelor capabile să interacţioneze cu sistemul opioid. S-a observat la pacienţii cu autism o atenuare a enzimei DPP-IV (*down-regulation*). (6)

Se consideră în prezent că b -CM7 ar fi principalul promotor al simptomelor din autism. (1)

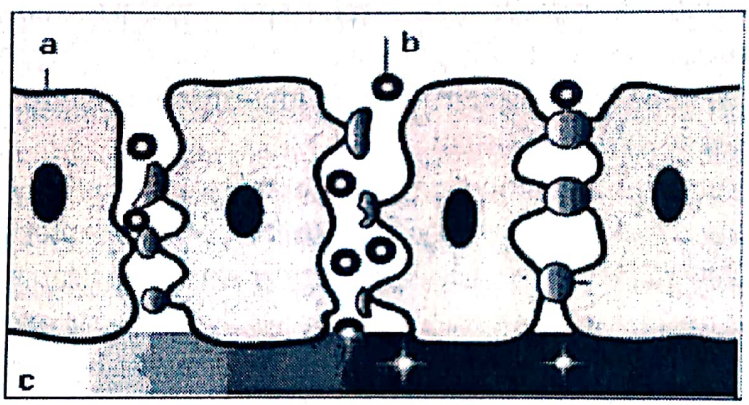


Figura 2
Afectarea joncţiunilor celulelor epiteliale intestinale. Absorbţie crescută de exorfine, precum β-CM7, prin bariera mucoasă, în circulaţia sangvină.
a) celulă epitelială intestinală, b) β-CM7, c) capilar sangvin, d) β-CM7 în sânge.

Teoria exorfinică a autismului a condus la formularea unor direcţii terapeutice care au dovedit eficienţă teraputică, în sensul ameliorării simptomatologiei:

- the Sunderland protocol – o dietă care exclude treptat sursele de cazeină şi gluten din alimentaţie; rezultatele apar de regulă la trei săptămâni după întreruperea cazeinei şi trei luni după eliminarea glutenului din alimentaţie.
- corectarea disfuncţiei de metabolizare a proteinelor/peptidelor prin administrarea produse enzimatice sau agenţi genomeceutici. Agenţii genomeceutici sunt nutrienţi naturali care pot influenţa structura unei gene sau transcripţia produsului genei respective, sau cantitatea în care este generat acesta. Astfel, s-a constatat că galactoza determină creşterea expresiei enzimei DPP-IV în celulele epiteliale, favorizând în acest fel scindarea exorfinelor la peptide mai mici, inactive. (3)

Alte disfuncţii neurologice şi comportamentale

În plus faţă de observaţiile realizate la copii cu autism, s-au înregistrat o serie de modificări ale profilului de absorbţie a exorfinelor şi la pacienţi cu alte afecţiuni neurologice şi comportamentale.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, la adulţi diagnosticaţi cu schizofrenie, depresie, epilepsie, s-au identificat anticorpi anti-gliadină (IgA), a căror prezenţă poate fi explicată numai în condiţiile în care gliadina sau peptidele rezultate prin scindarea acesteia au ajuns în sânge, trecând de bariera reprezentată de mucoasa intestinală. S-a formulat ipoteza conform căreia modificările psihice din schizofrenie, de exemplu, sunt rezultatul, cel puţin în parte, al intervenţiei exorfinelor.

Conform acestei ipoteze nou formulate – ***ipoteza excesului de opioizi***, aceste peptide opioide exogene ar perturba neurotransmisia şi rolurile regulatoare normale exercitate de peptidele opioide endogene (endorfine/enkefaline). Argumentele în sprijinul acestei ipoteye sunt atât de ordin clinic, derivate din observaţia că pacienţii cu astfel de tulburări neuropsihice la care se restricţionează consumul de alimente care conţin exorfine, vor înregistra ameliorarea simptomatologiei. Pe de altă parte studii realizate pe animale de laborator cu administrarea de exorfine au demonstrat instalarea unui tablou comportamental care prezenta similarităţi cu cel din autism sau schizofrenie. (33)

REMARCE FINALE

Consumul de alimente care conţin făină de grâu are capacitatea de a declanşa un ciclu de alimentaţie complusivă, cu sindrom de abstinenţă la încetarea administrării, un real comportament addictiv.

În mod evident, efectul proteinelor alimentare este mult mai complex decât s-a considerat până acum. Astfel, dacă până în prezent proteinele alimentare erau privite doar din punctul de vedere al valorii lor nutritive, în viitor se va acorda atenţie acţiunii farmacologice a unor fragmente proteice care sunt generate în cursul digestiei sau procesării alimentelor – exorfinele fiind implicate în modularea digestiei, apetitului, funcţiilor endocrine sau imunologice. Astfel, daca rolurile fiziologice ale unor asemenea peptide sunt încă discutabile, aplicaţiile potenţiale ale acestora au suscită un mare interes în comunitatea ştiinţifică.

S-a creat conceptul de *„alimente funcţionale"*, care ar putea fi îmbogăţite cu astfel de exorfine. În prezent, majoritatea dintre exorfinele sintetizate industrial (cele mai multe fiind din seria cazomorfinelor obţinute din lapte) sunt folosite ca substanţe farmacologic active în studii experimentale, fără identificarea unor utilizări terapeutice la om. Există totuşi câteva încercări de a introduce astfel de suplimente alimentare, conţinând exorfine obţinute industrial din proteinele lactate, de exemplu, pentru început pentru proprietăţile lor anti-stres (PRODIPET F 200, Ingredia, ARRAS, France). (14,16,17,18)

Există astăzi un tot mai mare interes pentru producerea de peptide biologic din diferite surse. Obstacolele care întârzie realizarea acestui deziderat pe cale industrială sunt reprezentate de lipsa unor tehnologii adecvate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ali S.H.,** Genomeceuticals as a potential treatment for autism: re-establishing the roles of casein and gluten, McMaster Meducator, 3:6-7, 2004.
2. **Anderson G. H., Moore S. E.,** Dietary Proteins in the Regulation of Food Intake and Body Weight in Humans[1] J. Nutr. 134:974S-979S, 2004.
3. **Brunak, M. A., Rimland, B., Kerry, R.E., Dailey, M., Taylor, R., Stayton, B., Waickman, F., Waickman, M., Pangborn, J., & Buchholz, I.,** Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders – Is it worth another look? Medical Hypothesis, 58(5):422-428, 2001.
4. **Chang K.J., Cuartrecasas J.P., Wei E.T., Chang J.K.,** Analgesic activity of intracerebroventricular administration of morphiceptin and beta-casomorphins: correlation with the morphine (mu) receptor binding affinity, Life Science, 30:1574, 1982.
5. **Clemente M.G, De Virgilis S., Kang J.S., Macatagney R., Musu M.P., Di Pierro M.R, Drago S., Congia M., Fasano A.,** Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function, Gut, 52: 218-223, 2003.

Scanned with OKEN Scanner

6. **D'Eufemia P., Celli M., Finocchiaro R., Pacifico L., Viozzi L., Zaccagnini M., Cardi E., Giardini O.,** Abnormal intestinal permeability in children with autism, Acta Pediatrica, 85:1076-1079, 1996.
7. **Fosset S., Tomé D.,** Biological activities of milk peptides, Cahiers d'études et de recherches francophones/Agricultures. Synthèse., Volume 10, Number 5, 299-305, 2001.
8. **Froetschel M. A., Amos H. E.,** Using receptor antagonists to identify exogenous bioactive peptides that promote animal health and productivity, Animal & Dairy Science. Identifying bioactive peptides. Annual Report, 130-133, 1997.
9. **Froetschel M.A.,** Bioactive peptides in digesta that regulate gastrointestinal function and intake, J. Anim Sci, 74:2500-2508, 1996.
10. **Fukudome S., Yoshikawa M.,** Gluten exorphin C: a novel opioid peptide derived from wheat gluten, FEBS Letters, 316(1):17-19, 1993.
11. **Fukudome S., Yoshikawa M.,** Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterisation, FEBS Letters, 296(1):107-111, 1992
12. **Gao B., Hagenbuch B., Kullak-Ublick G.A., Benke D., Aguzzi A., Meier P.J.,** Organic anion-transporting polypeptides mediate transport of opioid peptides across blood-brain barrier, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 294 (1) :73-79, 2000.
13. **Gardner M.L.G.,** Physiology of the gastrointestinal tract (Johnson L.R., Editor), Rave Press, NY, 1795-1820, 1994.
14. **Gentiluci L.,** New trends in the development of opiod peptide analogues as advanced remedies for pain relief, Current Topics in Medicinal Chemistry, 4(1):19-38, 2004.
15. **Hara H., Nishi T.,** Identification of Amino Acid Sequence Responsible for the Satiety Effect of Soybean â-Conglycinin, *Soy Protein Research, Japan,* 6:94-99, 2003.
16. **Kapel R., Froidevaux R., Nedjar-Arroume N., Fertin-Bazus A., Dhulster P., Guillochon D.,** Continuous production of a peptidic fraction containing the intermediate opioid peptide LVV-haemorphin-7 by peptic hydrolysis of bovine haemoglobin in a continuous membrane reactor, Biotechnol. Appl. Biochem., 37, 317-324, 2003.
17. **Kitts D. D., Weiler K.,** Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesse used in isolation and recovery, Current Pharmaceutical Design, 9 (16): 1309-1323, 2003.
18. **Korhonen H., Pihlanto A.,** Food-derived peptides – opportunities for designing future foods, Current Pharmaceutical Design, 9 (16): 1297-1308. 2003.
19. **Lu R., Wang W., Uzzau S., Vigorito R., Zielke H.R., Fasano A.,** Affinity Purification and Partial Characterization of the Zonulin/Zonula Occludens Toxin (Zot) Receptor from Human Brain, Journal of Neurochemistry, 74: 320-326, 2003.
20. **Meisel H.,** Biochemical properties of regulatory peptides, derived from milk proteins. Biopolymers 43, 119-28, 1997.
21. **Meisel H., Bockelmann W,** Bioactive peptides encrypted in milk proteins: proteolitic activation and trophofunctional properties, Antonie van Leeuwenhoek, 76: 207-215, 1999.
22. **Meisel H., FitzGerald R.G.,** Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences, British Journal of Nutrition, 84 (1): 1999.
23. **Meisel, H., Schlimme E.,** Milk proteins: Pre-cursors of bioactive peptides. Trends Food Sci. Technol. 1:41, 1990.
24. **Mungiu O.C., Jaba I.M.,** Revue critique des classification analgesique, Le Courrier de l'algologie, 1(3):7-10, 2004.
25. **Mungiu O.C.,** Sistemul opioizilor endogeni, în Mungiu O.C. (editor), Tratat de algeziologie, Ed. Polirom, Iaşi, 365-384, 2002.
26. **Nishi, T., Hara, H., Hira, T. & Tomita, F.,** Dietary protein peptic hydrolysates stimulate cholecystokinin release via direct sensing by rat intestinal mucosal cells. Exp. Biol. Med. 226:1031-1036, 2001.
27. **Prasad C.,** Food, mood and health: a neurobiologic outlook, Brazilian Journal of Medical Research, 31:1517-1527, 1998.
28. **Pupovac J., Anderson G. H.,** Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin A and peripheral opioid receptors in rats, Journal of Nutrition, 132:2775-2780, 2002.
29. **Rowell F.G.,** Urinary peptide metabolites in autism, In Wing L., editor, Aspects of autism: biologica research, London Royal College of Physicians, 74-90, 1987.
30. **Slusarenko J., Dobryakova J., Stovolosov I., Dybinin V., Kamensky A.,** Influence of food-derived opioid peptides on the level of defence motivation and learning abilitz of white rat pups, FENS Forum Abstratcts, vol. 2, A115.16, 2004-11-15.
31. **Sun Z.J., Cade R., Fregly M.J., Privette R.M.,** B-casomorphin induces Fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism, Autism, 3(1):67-83.
32. **Tani F, Shiota A, Chiba H, Yoshikawa M.** Serorphin, an opioid peptide derived from bovine serum albumin. In: Brantl V, Teschemacher H, (ed.) Beta-casomorphins and related peptides: recent developments. Weinheim VCH, 3-17, 1994.
33. **Taskahashi, M., Fukunaga, H., Kaneto, H., Fukudome, S., and Yoshikawa, M.,** Behavioral and pharmacological studies on gluten exorphin A5, a newly isolated bioactive food protein fragment, in mice. *Int J Pharmacol, 84,* 259-265.A, 2000.
34. **Teschemacher H, Koch G., Brantl V.,** Milk protein – derived opioid receptor ligands, Biopolimers, 43(2):99-117, 1997.
35. **Teschemacher H.,** Atypical opioid peptides, in Hertz A. (Editor), Opioids, Springer-Verlaag, 1993, 499-522.
36. **Teschemacher H.,** Opioid receptor ligands derived from food proteins, Current Pharmaceutical Design, 9 (16):1331-1344, 2003.
37. **Tirelli A., De Noni I., Resmini P.,** Bioactive peptides in milk products. Ital. J. Food Sci. 2, 91-8, 1997.
38. **Tomé D.,** Peptides fonctionnels, Editorial, Danone World Newsletter, 17:1-28, 1998.
39. **Yoshikawa M., Takahashi M., Yang S.,** Delta opioid peptides derived from plant proteins, Current Pharmaceutical Design, 9 (16):1325-1330, 2003.
40. **Zioudrou C., Streaty R.A., Klee W.A.,** Opioid Peptides Derived from Food Proteins, Journal of Biological Chemistry, vol.254, no. 7, 2446-2449, 1979.

Scanned with OKEN Scanner

INFLUENŢAREA FARMACOLOGICĂ A NOCICEPŢIEI PRIN ANTAGONIŞTI AI RECEPTORULUI „ORFAN" ORL_1

Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu

1. DATE GENERALE

Una dintre peptidele recent identificate a fost nociceptin/ orphanin FQ (N/OFQ), care iniţial a fost corelată cu procesele nociceptive. Această legătură a fost argumentată în decursul timpului prin numeroase constatări experimentale, la care se adaugă şi implicarea în diverse alte procese fiziologice. (Boutour J.L. et al., 1998) (Meunier J.C., 1997) În anul 1994 a fost descoperit receptorul „orfan" ORL_1, receptor asemănător receptorilor opioizi, iar un an mai târziu a fost identificat şi ligandul său endogen care a fost numit nociceptin sau orphanin FQ. La fel ca şi tipurile clasice de receptori opioizi, ORL_1 este larg distribuit în SNC, dar, de asemenea este prezent şi în periferie. (Calo' G. et al., 2000)

Deşi acest receptor a fost acceptat ca membru al „familiei" receptorilor opioizi, pe baza analogiei structurale cu subtipurile clasice, nu se poate spune totuşi că există şi o corespondenţă din punct de vedere farmacologic. Chiar dacă se constată un grad mare de analogie structurală între ORL_1 şi receptorii opioizi clasici, nici unul dintre agoniştii sau antagoniştii pentru receptorii opioizi, nu interacţionează cu receptorul ORL_1. (Mungiu O.C., 2002)

Receptorul ORL_1 este implicat în numeroase procese cum ar fi cele de învăţare şi memorizare, comportamentul alimentar, antinocicepţie sau anxietate.

Efectuarea unor studii diferite la nivel periferic şi la nivelul creierului este dificilă şi limitată, datorită stării labile a nociceptinului „in vivo", iar pentru cazul particular al studierii efectelor centrale, datorită incapacităţii nociceptinului de a traversa bariera hemato-encefalică. Datorită acestui fapt, mult mai avantajoase şi cu rezultate mai relevante, sunt studiile efectuate cu diverşi agonişti şi antagonişti selectivi, non-peptidici ai ORL_1. (Mogil J.S. et al., 2001)

2. IMPLICAREA ORPHANIN FQ ÎN PROCESELE NOCICEPTIVE

Modalitatea de acţiune a nociceptinului este complexă, acesta exercitând atât efecte pronociceptive cât şi antinociceptive. Nociceptin acţionează ca o peptidă antiopioidă la nivel supraspinal dar nu şi la nivel spinal, la şobolan. Acţiunile sale se pare că se datorează blocării căilor opioide la nivel central.

Experimentele prin administrare intratecală la şoareci a nociceptinului, au demonstrat că la doze mici (f.mol), acesta produce hiperalgezie observată la testul hot-plate, iar la doze relativ mari (p.mol, n.mol), produce analgezie, reducând răspunsul la testul tail-flick şi testul de retracţie a labei. (Hara et al, 1997) Rezultatele sugerează probabilitatea existenţei unor mecanisme diferite pentru hiperalgezia şi analgezia indusă de nociceptin. Se discută posibilitatea ca acesta să acţioneze atât presinaptic la nivelul terminaţiilor nervoase aferente, cât şi postsinaptic, la nivelul interneuronilor spinali. (Muratani T. et al., 2002)

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte studiile comportamentale au demonstrat că nociceptin influenţează atât activitatea hiperalgezică, cât şi pe cea analgezică (după administrarea i.c.v. sau după cea i.t.).

3. INFLUENŢAREA FARMACOLOGICĂ A NOCICEPŢIEI PRIN ANTAGONIŞTI ORL$_1$

Cercetările experimentale asupra antagoniştilor receptorului ORL$_1$ au luat un avânt în ultimii ani, deoarece o perioadă lungă de timp interesul a fost captat doar de către substanţele cu efect de agonist la nivelulacestui receptor.

Multiple studii au pus în evidenţă faptul că antagoniştii ORL$_1$ pot fi utili pentru îmbunătăţirea funcţiilor cognitive şi tratamentul unor disfuncţii locomotorii cum ar fi boala Parkinson. De asemenea, numeroşi antagonişti ai receptorului ORL$_1$ cu acţiune centrală se află în studii clinice pentru diferite tipuri de durere cronică.

În ceea ce priveşte influenţarea proceselor nociceptive, cercetările experimentale sunt încă la început şi deseori controversate, dintre substanţele cu efecte de antagonist ORL$_1$ care au demonstrat efecte asupra nocicepţiei fiind: nocistatin şi agenţii cu nume de cod: SB-612111, JTC-801.

Studiile efectuate cu agonişti sau antagonişti ai nociceptinului sunt variate, însă rezultatele obţinute sunt foarte contradictorii, în multe cazuri o serie de rezultate obţinute în experimente recente infirmă rezultatele anterioare şi ridică mari semne de întrebare.

Nocistatin este o heptadecapeptidă cu potenţial de antagonist endogen al nociceptinului. Deşi datele legate de structura peptidelor de şobolan sânt sărace, peptidele nocistatin umane, care se termină cu fragmentul N-terminal, acţionează la fel ca nocistatinul de la bovine prin blocarea allodiniei după administrarea intratecală a nociceptinului. Acest fapt demonstrează că activitatea nocistatinului se datorează în mare parte, păstrării intacte, în structura sa, a fragmentului C terminal al Nociceptinului. (Okuda-Ashitaka E., 1998)

Unul din cei mai studiaţi antagonişti ORL$_1$ este SB-612111, care s-a constatat că antagonizează acţiunea hiperalgezică a nociceptinului şi totodată reduce toleranţa la morfină administrată cronic la animal. Cercetări experimentale au pus în evidenţă faptul că SB 612111 injectat intravenos antagonizează hiperalgezia termică produsă de nociceptin pe modelul de inflamaţie cu carageenan la şobolan. (Zaveri N. et al., 2005)

Un alt antagonist, derivat 4-aminoquinolinic, codificat JTC-801 a demonstrat efecte de antagonizare a allodiniei induse de nociceptin la şoarece, în special în cazul administrării orale (1mg/kg corp). (New D., 2002) Acesta a prelungit semnificativ perioada de latenţă a răspunsului la testul hot-plate şi a manifestat efecte antinociceptive la testul cu formalină (în ambele faze), acţiune care nu a fost antagonizată de naloxon. (Yamada H. et al., 2002) (Ozaki, 2000) Aceleaşi efecte antinociceptive le-a manifestat şi cadrul unui model de durere neuropată. (Mabuchi T. et al., 2003) În plus alte cercetări au evidenţiat faptul că JTC-801 poate bloca efectele pronociceptive ale unor doze mici de nociceptin la testul cu formalină, dar este incapabil să influenţeze efectele antinociceptive ale acestuia la doze mari. (Muratani, 2002)

Pe de altă parte, cercetările experimentale au arătat faptul că unul dintre antagoniştii ORL$_1$ (Ozaki S. et al., 2000), derivat benzimidazolic, codificat J-113997 (20 mg/kg corp i.p.), care inhibă activitatea nociceptinului la testul tail flick la şoarece (Kawamoto H. et al., 1999), are, în plus şi evident potenţial antidepresiv la şoareci, în cadrul modelului experimental al înotului, considerat un test de screening pentru demonstrarea efectelor antidepresive la animal. (Redrobe J.P. et al., 2002)

Scanned with OKEN Scanner

4. REMARCE FINALE

Substanţele cu acţiune de antagonişti pe receptorul ORL1 manifestă acţiune antinociceptivă pe diferite modele experimentale, iar unele au în plus şi efecte antidepresive.

Studiul aprofundată a receptorului ORL_1, a ligandului său, descoperirea unor agonişti şi antagonişti pe acest receptor, precum şi cercetarea efectelor acestora, oferă perspective pentru descoperirea unor medicamente utile în tratamentul durerii şi posibil şi a altor afecţiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. **Boutour J.L. et al.,** Nociceptin (1-13)-NH_2 is an agonist of nociceptin ORL_1 receptor. Eur. J. Pharmacol., 1998, 349, R_5.R_6.
2. **Calo' G. et al.,** Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. Br J Pharmacol. 2000; 129: 1261-1283.
3. **Hara N. et al.,** Characterization of nociceptin hyperalgesia and allodynia in conscious mice, Br. J. Pharmacol., 1997, 121, 401-408.
4. **Kawamoto H. et al.,** Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL1) antagonist: 1-[(3R,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1, 3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397), J, Med, Chem., 1999; 42:5061-5063.
5. **Mabuchi T. et al.,** Attenuation of neuropathic pain by the nociceptin/orphanin FQ antagonist JTC-801 is mediated by inhibition of nitric oxide production, Eur, J, Neurosci., 2003; 17:,1384-1392.
6. **Meunier J.C.,** Nociceptin /orphanin FQ and the opioid receptor like ORL_1 receptor, Eur. J. Pharmacol., 1997, 340, 1-15.
7. **Mogil J.S. et al.,** The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family, Pharmacol, Rev., 2001; 53:381-415.
8. **Mungiu O.C.** sub redacţia, Tratat de Algeziologie, Editura Polirom, Iaşi, 2002.
9. **Muratani T. et al.,** Characterization of nociceptin/orphanin FQ-induced pain responses by the novel receptor antagonist N-(4-amino-2-methylquinolin-6-yl)-2-(4-ethylphenoxymethyl) benzamide monohydrochloride, In: J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 303, 2002: 424-430.
10. **New D.C. et al.,** The ORL1 Receptor: Molecular Pharmacology and Signalling Mechanisms, Neurosignals, 2002; 11:197-212.
11. **Okuda-Ashitaka E.,** Nocistatin a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission, Nature, 1998, 392, 286-289.
12. **Ozaki S. et al.,** In vitro and in vivo pharmacological characterization of J-113397, a potent and selective non-peptidyl ORL1 receptor antagonist, Eur. J. Pharmacol., 2000; 402:45–53.
13. **Redrobe J.P. et al.,** Nociceptin receptor antagonists display antidepressant-like properties in the mouse forced swimming test, Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2002, 365(2): 164-167.
14. **Yamada H. et al.,** Pharmacological profiles of a novel opioid receptor-like1 (ORL1) receptor antagonist, JTC-801, Br. J. Pharmacol., 2002; 135:323-332.
15. **Zaratin P.F. et al.,** Modification of nociceptin and morphine tolerance by the selective ORL-1 antagonist (-)-cis-1-methyl-7-[[4-(2,6-dichlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (SB-612111), J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004; 308:454-461.
16. **Zaveri N. et al.,** Small-Molecule Agonists and Antagonists of the Opioid Receptor-Like Receptor (ORL1, NOP): Ligand-Based Analysis of Structural Factors Influencing Intrinsic Activity at NOP, The AAPS Journal, 2005; 34, 7 (2).

Scanned with OKEN Scanner

ANTAGONIŞTI OPIOIZI ÎN TRATAMENTUL ADDICŢIEI LA ALCOOL ETILIC

Maria Magdalena Pastramagiu, Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu

1. DATE GENERALE

Etanolul este o substanţă cu multiple şi variate efecte asupra comportamentului, efecte ce depind de doză, tipul consumului (intermitent sau continuu), timpul scurs de la ingestie, condiţiile de ingerare a alcoolului, predispoziţia genetică a celui care îl consumă. Alcoolul etilic interferează căi de transmitere în care intervin diferiţi neurotransmiţători precum: dopamina, serotonina, glutamatul, acidul gama-aminobutiric, adenozina, noradrenalina, peptidele opioide şi receptorii acestora. (Litten, 1996) (Chick, 1996).

Observaţiile privind creşterea consumului de alcool indusă de agoniştii opioizi μ (morfin-like) şi reducerea ingestiei produsă de antagoniştii μ au condus la ideea utilizării acestora din urmă în tratamentul alcoolodependenţei. (Hubbell, 1986) (Froehlich, 1990).

2. ANTAGONIŞTII OPIOIZI ÎN TRATAMENTUL ADDICŢIEI LA ALCOOL ETILIC

Naltrexonul este un antagonist al receptorului opioid, utilizat împreună cu terapia psihosocială în tratamentul alcoolodependenţei. Naltrexonul ar reduce consumul de alcool şi ar prelungi abstinenţa prin scăderea reîntăririi pozitive (positively reinforcing) şi a „foamei" de alcool (craving).

La persoanele cu addicţie la alcool etilic s-a constatat prezenţa unor niveluri crescute de beta endorfină. (Gianoulakis, C., 1996)

Antagoniştii opioizi μ (naloxon, naltrexonul) blochează eliberarea dopaminei indusă de alcool, de la nivelul nucleului acumbens. (Gessa, 1985) (Benjamin, 1993) sau facilitarea descărcărilor inhibitorii de la nivelul aferenţelor GABAergice. (Johnson S.W. et al., 1992)

Administrarea antagoniştilor opioizi suprimă dorinţa de ingestie a alcoolului, fără a modifica comportamentul pacienţilor addictivi. (DeWitte, P., 1984)

Băutorii sociali (social drinkers) care au primit naltrexon au manifestat mai puţine efecte pozitive şi mai multe efecte neplăcute sau sedative ale alcoolului etilic. (Swift, 1994). Doza recomandată este de 50 mg pe zi, în priză unică.

Durerea cronică tratată cu opioide un timp îndelungat şi dependenţa la heroină sunt contraindicaţii ale utilizării naltrexonului, pentru că acesta ar precipita sindroame severe de abstinenţă. Alte contraindicaţii ar fi cazurile de hepatită sau insuficienţă hepatică. Din acest motiv la toţi pacienţii trebuie monitorizate nivelurile serice ale transaminazelor, lunar în primele trei luni, apoi odată la fiecare trei luni. (Williams, 2005)

Scanned with OKEN Scanner

Printre efectele adverse ale Naltrexonului se numără greţurile (la 10% din pacienţi), cefaleea, anxietatea şi sedarea. (Volpiceli, 1992) (Volpiceli, 1995).

O'Malley şi colegii au raportat că pacienţii trataţi cu naltrexon au descris mai multe efecte adverse de tip greţuri şi mai puţine de scăderi în greutate şi somnolenţă decât lotul tratat cu placebo. (O'Malley, 1992). A fost descrisă şi hepatotoxicitatea dependentă de doză, dar în general aceasta apare la doze mult mai mari decât cele recomandate în tratamentul alcoolodependenţei.

Totuşi la 5-10% din pacienţii alcoolodependenţi care începuseră tratamentul medicamentos, efectele adverse ale naltrexonului au fost suficient de puternice ca să determine întreruperea medicaţiei. (Volpicelli, 1992) (O'Malley, 1992) (Croop, 1997).

Nalmefenul este antagonist opioid μ şi ê, asemănător ca structură cu naltrexonul folosit în intoxicaţia cu opioide şi supradozarea acestora. Spre deosebire de naltrexon, este mai puţin hepatotoxic. (Salvato, 1994). Un studiu clinic de 12 săptămâni, efectuat pe 21 de pacienţi alcoolodependenţi, repartizaţi în trei loturi, care au primit zilnic corespunzător, 10 mg de nalmefen, 40 mg de nalmefen sau placebo, a arătat că grupul care a primit doza cea mai mare de nalmefen a fost mai abstinent la alcool etilic, decât celelate două grupuri. (Mason, 1994).

3. REMARCE FINALE

Addicţia la alcool etilic reprezintă o problemă socială în tot mai multe ţări. Tratamentul addicţiei la alcool este complex presupunând atât utilizarea terapiei farmacologice cât şi a psihoterapiei. Schemele moderne de tratament includ utilizarea antagoniştilor opioizi în curele de dezintoxicare.

Există comunicate în literatură numeroase studii efectuate care au demonstrat eficacitatea utilizării: naltrexonului sau nalmefenului. Folosirea acestor antagonişti opioizi au rezultate benefice la persoanele addictive la alcool etilic, diminuând manifestările clinice ale sindromului de abstinenţă, prevenind apariţia recăderilor şi reducând consumul de etanol.

BIBLIOGRAFIE

1. **Benjamin D, Grant E,** Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. Brain Res 1993; 621:137-140.
2. **Chick J, Erickson CK.** Conference summary: Consensus Conference on Alcohol Dependence and the Role of Pharmacotherapy in Its Treatment. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:391-402.
3. **Croop, R.S., Faulkner, E.B., Labriola, D.F.,** The safety profile of nalterxone in the tratement of alcoholism: result from a multicenter usage study. Archives of General Psychiatry 54 (12): 1130-1135, 1997.
4. **DeWitte, P,** Naloxone reduces alcohol intake in a free choice procedure even when both drinking bootles contain saccharin sodium or quinine substances, Neuropsychobiology, 12: 73-77, 1984.
5. **Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, LI TK.** Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. Pharmacol Biochem Behav 1990; 35:385-390.
6. **Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G.** Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. Brain Res 1985; 348:201-203.
7. **Gianoulakis, C.,** Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism:Human and basic science studies. Alcohol and Alcoholism Supplement 1:33-42,1996.
8. **Hubbell CL, Czirr SA, Hunter GA, Beaman CM, LeCann NC, Reid LD.** Consumption of ethanol solution is potentiated by morphine and attenuated by naloxone persistently across repeated daily administrations. Alcohol 1986; 3:39-54.
9. **Johnson, S.W., R.A. North,** Opioid excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. Journal of Neuroscience, 12 (2): 483-438, 1992.
10. **Litten RZ, Allen J, Fertig J.** Pharmacotherapies for alcohol problems: a review of research with focus on developments since 1991. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:859-876.
11. **Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, et al.** A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:1162-1167.
12. **O Malley, S.S., Jaffe, A.J., Chang, G., Schottenfeld, R.S., Meyer, R.E., Rounsaville, B.,** Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. Archives of General Psychiatry 49: 881-887, 1992.

Scanned with OKEN Scanner

13. **Salvato FR, Mason BJ.** Changes in transaminases over the course of a 12-week, double-blind nalmefene trial in a 38-year-old female subject. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:1187-1189.
14. **Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H.** Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. Am J Psychiatry 1994;151:1463-1467.
15. **Volpicelli, J.R., Alterman, A.I., Hayashida, M, O Brien, C.P.,** Naltrexone in the treatment of alcohol dependence.Archives of General Psychiatry 49: 876-880, 1992.
16. **Volpicelli, J.R., Volpicelli, L.A., O Brien, C.P.,** Medical management of alcohol dependence: clinical use and limitations of naltrexone treatment. Alcohol and Alcoholism 30: 789-798, 1995.
17. **Volpicelli, J.R., Rhines, K.C., Rhines, J.S., Volpicelli, L.A., O Brien, C.P.,** Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. Archives of General Psychiatry 54: 737-743, 1997.
18. **Williams, S.H.,** Medications for treating alcohol dependence, (American Family Physician 2005; 72:1775-1780.

Scanned with OKEN Scanner

NOUA LEGE PRIVIND REGIMUL JURIDIC AL STUPEFIANTELOR ŞI PSIHOTROPELOR (339/2005): RELEVANŢA PENTRU ACCESUL PACIENŢILOR LA O TERAPIE ADECVATĂ A DURERII

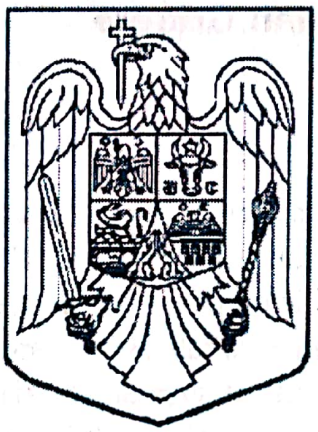
Robert Ancuceanu, Bogdan Grigore

După 36 de ani în care Legea 73/1969 privind regimul produselor şi substanţelor stupefiante şi psihotrope şi normele ei de aplicare au guvernat (printre altele) terapia durerii în România, sfârşitul anului 2005 a anunţat anumite modificări, pe care unele voci ale lumii medicale, din ce în ce mai puternice, le ceruseră de mai multă vreme. Pe data de 5 decembrie 2005, a apărut în Monitorul Oficial Legea 339 privind regimul juridic al plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope. Legea urmează să intre în vigoare în termen de 7 luni de la data publicării (adică la jumătatea anului 2006), dar acest interval de timp a fost prevăzut tocmai pentru ca prevederile ei să poată fi cunoscute din vreme şi aplicate fără sincope. În acelaşi timp, în primele şase luni de la publicare urmează a fi elaborate normele de aplicare a legii, care vor fi aprobate prin Hotărâre a Guvernului.

Legea 73/1969 a reprezentat din punctul de vedere al dreptului comparat, o lege foarte bună la momentul elaborării ei, înscriindu-se în spiritul legilor europene (şi nu numai) din anii '60-'70 (era epoca exploziei drogurilor în Statele Unite şi în acelaşi an în care legea era adoptată în România, în senatul american dezbătea *Controlled Substances Act*, care stabilea pentru prima oară un control unic al substanţelor stupefiante şi psihotrope în SUA; Franţa şi-a adoptat principala lege în 1970; Germania a adoptat o lege în 1971, care avea să fie mai târziu modificată etc). Însă, deşi la nivel teoretic, chiar din textul Convenţiei unice asupra stupefiantelor (1961), utilizarea medicală a opioidelor era considerată acceptabilă, psihologia mondială, era că aceste substanţe sau preparatele care le conţin sunt rele, iar utilizarea medicală reprezenta o excepţie tolerată. Această psihologie globală a persistat şi persistă şi în prezent, mai ales în statele sărace. Dacă se compară statisticile oficiale (publicate de INCB) privind consumul de opioide pe cap de locuitor, cele mai mici consumuri există în ţările sărace, iar cele mai mari în ţările occidentale, puternic industrializate (SUA şi ţările europei occidentale). De la jumătatea anilor '80 ai secolului trecut, OMS a recunoscut necesitatea de a adapta sistemele de naţionale de reglementare a regimului acestor substanţe, pentru a le face să răspundă nevoilor medicale reale. Aşa cum s-a subliniat atunci, aceste sisteme juridice au fost dezvoltate pentru a preveni abuzul opioidelor puternice, şi nu pentru a preveni uzul opioidelor pentru alinarea durerii în cancer (şi în alte condiţii patologice). Aceleaşi considerente erau valabile şi în România, unde accesul pacienţilor la o terapie adecvată a durerii este încă dificil.

Scanned with OKEN Scanner

Legea 339/2005 încearcă să restabilească echilibrul între politica antidrog, de prevenire a deturnării substanţelor stupefiante sau psihotrope din circuitul licit în cel ilicit, şi politica sanitară, de a asigura accesul real al fiecărui şi oricărui pacient la o terapie adecvată, în primul rând la terapia durerii. Realizarea acestui deziderat este condiţionată însă, pe de o parte de forma finală în care vor fi adoptate normele de aplicare (în procesul de elaborare a legii, anumite formulări care vizau direct terapia durerii nu au fost agreat, pe motiv că ar fi mai potrivite în norme; acum vor trebui să se regăsească în norme) şi pe de alta de o educaţie şi schimbare a mentalităţilor la nivelul tuturor celor chemaţi să o aplice: medici, farmacişti, poliţişti, autori de politică sanitară, şi probabil că nu în ultimul rând la nivelul publicului, pentru care prescrierea şi utilizarea opioidelor se asociază de cele mai multe ori cu fatalitatea imediată.



PARLAMENTUL ROMÂNIEI
CAMERA DEPUTAŢILOR
SENATUL

LEGE

privind regimul juridic al plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope

Parlamentul României adoptă prezenta lege.

CAPITOLUL I Dispoziţii generale

Art. 1. - (1) Prezenta lege stabileşte regimul juridic privind cultivarea, producerea, fabricarea, depozitarea, comerţul, distribuţia, transportul, deţinerea, oferirea, transmiterea, intermedierea, achiziţionarea, utilizarea şi tranzitul pe teritoriul naţional, al plantelor spontane sau cultivate, substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelele I, II şi III din anexa care face parte integrantă din prezenta lege.

(2) Substanţele prevăzute în tabelele II şi III din anexă şi preparatele lor sunt supuse, atunci când sunt utilizate în scop medical, şi altor dispoziţii aplicabile substanţelor şi preparatelor de uz uman sau veterinar, în măsura în care acestea nu contravin prezentei legi.

Art. 2. - Pentru aplicarea prezentei legi, termenii şi expresiile de mai jos semnifică după cum urmează:

a) *convenţii internaţionale încheiate cu privire la substanţele stupefiante şi psihotrope* – Convenţia unică asupra substanţelor stupefiante din 1961, la care România a aderat prin Decretul nr.626/

Scanned with OKEN Scanner

1973 şi Convenţia asupra substanţelor psihotrope din 1971, la care România a aderat prin Legea nr.118/1992 pentru aderarea României la Convenţia asupra substanţelor psihotrope din 1971 şi la Convenţia contra traficului ilicit de stupefiante şi substanţe psihotrope din 1988;

b) *prescripţie medicală* – document scris semnat şi parafat de un medic ce recomandă un tratament medical unui pacient clar identificat şi care autorizează eliberarea de către farmacist a unei cantităţi determinate de medicamente aflate sub controlul legislaţiei naţionale în domeniu;

c) *substanţă psihotropă* – termen desemnând substanţele înscrise în anexele Convenţiei asupra substanţelor psihotrope din 1971;

d) *substanţă stupefiantă* – termen desemnând substanţele înscrise în anexele Convenţiei unice din 1961 a Naţiunilor Unite asupra substanţelor stupefiante, modificată prin protocolul din 1972;

e) *transport* – operaţiune de deplasare a unor bunuri dintr-un loc în altul sau, după caz, cantitatea de plante, substanţe şi preparate ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope prevăzute în tabelele I, II şi III din anexa la prezenta lege, autorizată pentru o singură operaţiune de transport;

f) *transportator* – persoana fizică sau juridică autorizată în scopul efectuării transportului;

g) *uz medical* – utilizarea pe bază de prescripţie medicală licită a medicamentelor aflate sub controlul legislaţiei naţionale;

h) *plante* – plantele care conţin substanţe stupefiante sau psihotrope, originare din România sau procurate din import;

i) *preparat* – o soluţie sau un amestec, oricare ar fi starea sa fizică, conţinând una sau mai multe substanţe stupefiante sau psihotrope; acest termen desemnează, de asemenea, una sau mai multe substanţe stupefiante sau psihotrope divizate în unităţi de administrare;

j) *abuz* – consumul plantelor, substanţelor şi preparatelor ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope în afara unei prescripţii medicale;

k) *fabricare* – toate operaţiile, altele decât producţia, care permit obţinerea de substanţe stupefiante sau psihotrope, inclusiv purificarea şi transformarea substanţelor stupefiante sau psihotrope în alte substanţe stupefiante sau psihotrope; acest termen cuprinde, de asemenea, fabricarea preparatelor, altele decât cele care sunt efectuate pe bază de prescripţie medicală într-o farmacie;

l) *producere* – operaţia care constă din culegerea opiului, a frunzei de coca, a canabisului şi a răşinii de canabis din plantele care le produc;

m) *producător* – persoana fizică sau juridică care realizează operaţii de producţie sau fabricaţie;

n) *canabis* – vârful florifer sau fructifer al speciei canabis indica, exceptând seminţele sau frunzele care nu sunt însoţite de vârfurile ramurilor, a cărui răşină nu a fost extrasă, oricare ar fi întrebuinţarea acestuia;

o) *planta canabis* – toate speciile din genul Canabis;

p) *opiu brut* – latexul îngroşat prin deshidratare parţială recoltat în urma incizării capsulelor verzi;

q) *mac opiaceu* – specia Papaver somniferum L;

r) *pai sau tulpină de mac* – toate părţile aeriene ale plantei, cu excepţia seminţelor macului opiaceu, după cosire;

s) *concentrat de pai sau tulpină de mac* -materie obţinută când tulpina de mac a suferit un tratament în vederea concentrării alcaloizilor care intră în compoziţia acesteia.

Art. 3. – Toate plantele şi substanţele ce sunt prevăzute în convenţiile internaţionale, la care România este parte, ca stupefiante sau psihotrope, precum şi preparatele lor, ce pot fi periculoase pentru sănătatea populaţiei, din cauza efectelor pe care abuzul acestora le poate produce, sunt prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă.

Art. 4. – Cultivarea, producerea, fabricarea, depozitarea, comerţul, distribuţia, transportul, deţinerea, oferirea, transmiterea, intermedierea, achiziţionarea, utilizarea, importul, exportul,

Scanned with OKEN Scanner

tranzitul pe teritoriul naţional, al plantelor, substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelul I sunt interzise, cu excepţia situaţiilor prevăzute de prezenta lege.

Art. 5. – Cultivarea, producerea, fabricarea, depozitarea, comerţul şi distribuţia, transportul, deţinerea, oferirea, transmiterea, intermedierea, achiziţionarea, utilizarea, importul, exportul, tranzitul pe teritoriul naţional, al plantelor, substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelele II şi III din anexă sunt permise numai în condiţiile prevăzute de prezenta lege.

Art. 6. – (1) Preparatele ce conţin o substanţă prevăzută în tabelele II şi III din anexă, care nu prezintă un risc de abuz şi a căror substanţă nu poate fi recuperată, într-o cantitate care să permită o utilizare ilegală, pot fi scutite de anumite măsuri de control, conform legislaţiei naţionale.

(2) Lista preparatelor prevăzute la alin.(1) şi măsurile de control de care sunt scutite sunt prevăzute în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

Art. 7. – (1) Orice persoană fizică sau juridică, ce desfăşoară o operaţiune cu plante, substanţe şi preparate prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă se află sub controlul şi supravegherea Ministerului Sănătăţii, prin inspecţii efectuate de inspectorii farmacişti.

(2) Sunt supuse controlului şi supravegherii prevăzute la alin. (1) şi trusele de prim-ajutor care conţin substanţe stupefiante şi psihotrope aflate în mijloacele de transport aerian, naval şi în ambulanţe.

(3) În unităţile medico-farmaceutice de producţie ori în alte locuri autorizate unde se desfăşoară operaţiuni cu substanţe stupefiante sau psihotrope, atunci când există indicii de încălcare a activităţii legale cu acestea, specialişti din cadrul formaţiunii specializate în prevenirea şi combaterea traficului şi consumului ilicit de droguri din cadrul Inspectoratului General al Poliţiei Române se adresează specialiştilor din cadrul Ministerului Sănătăţii care exercită astfel de atribuţii, potrivit legii, în vederea verificării situaţiilor sesizate.

(4) Verificările se fac în comun de către reprezentanţii celor două instituţii.

CAPITOLUL II Clasificarea plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope

Art. 8. – (1) Prin hotărâre a Guvernului, tabelele din anexa la prezenta lege pot fi modificate printr-o nouă înscriere, radiere sau transfer dintr-un tabel în altul, în baza modificărilor transmise de Comisia pentru Stupefiante a Organizaţiei Naţiunilor Unite, a organismelor europene competente, conform normelor metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) În hotărârea Guvernului prevăzută la alin. (1) nu se poate înscrie o substanţă aflată sub control naţional şi internaţional sub un regim mai puţin strict decât în condiţiile prezentei legi şi a convenţiilor internaţionale.

Art. 9. – Plantele şi substanţele sunt prevăzute în tabelele I, II sau III din anexă sub denumirea lor comună internaţională, iar în lipsa acesteia, sub denumirea ştiinţifică ori sub numele lor comun.

Art. 10. – (1) Preparatele sunt supuse aceluiaşi regim ca şi substanţele pe care le conţin şi, dacă ele conţin două sau mai multe substanţe, sunt supuse regimului substanţei celei mai strict controlate.

(2) Lista preparatelor ce conţin stupefiante şi psihotrope se aprobă prin ordin al ministrului sănătăţii şi se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, odată cu publicarea normelor metodologice de aplicare a prezentei legi

CAPITOLUL III Cultivarea plantelor ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope

Art. 11. – Cultivarea fără drept a plantelor ce conţin substanţe aflate sub control naţional, prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă, este interzisă.

Scanned with OKEN Scanner

Art. 12. – (1) Este permisă cultivarea plantelor ce conţin substanţe aflate sub controlul legislaţiei naţionale numai dacă sunt prelucrate în scop tehnic, în vederea producerii de tulpini, fibre, sămânţă şi ulei, în scop medical şi ştiinţific şi numai cu autorizarea Ministerului Agriculturii, Pădurilor şi Dezvoltării Rurale, prin direcţiile pentru agricultură şi dezvoltare rurală judeţene sau a municipiului Bucureşti, pe baza estimărilor anuale stabilite potrivit dispoziţiilor art. 42 alin. (1) lit. e) din prezenta lege şi a normelor metodologice de aplicare a acesteia.

(2) Cultivarea în scop industrial şi/sau alimentar sau pentru producerea de sămânţă a plantelor ce conţin substanţe aflate sub control naţional sub limitele stabilite prin normele metodologice de aplicare a prezentei legi se autorizează de către Ministerul Agriculturii, Pădurilor şi Dezvoltării Rurale, prin direcţiile pentru agricultură şi dezvoltare rurală judeţene sau a municipiului Bucureşti.

(3) Furnizorii de seminţe de canabis şi mac opiaceu au obligaţia de a livra asemenea seminţe numai către deţinătorii autorizaţiei de cultivare.

(4) Cultivatorii de canabis şi mac opiaceu autorizaţi au obligaţia de a însămânţa terenurile deţinute numai cu seminţe din soiurile înregistrate în *Catalogul oficial al soiurilor şi hibrizilor de plante de cultură din România* sau în *Cataloagele Comunităţilor Europene*, produse de unităţile autorizate de Ministerul Agriculturii, Pădurilor şi Dezvoltării Rurale, prin autorităţile teritoriale de control şi certificare a seminţelor.

Art. 13. – (1) Proprietarul, posesorul sau deţinătorul cu orice titlu al unui teren cu destinaţie agricolă sau cu orice altă destinaţie are obligaţia să distrugă plantele prevăzute la art.11 care ar putea creşte spontan pe terenul respectiv.

(2) Costurile distrugerii plantelor spontane şi a culturilor neautorizate se suportă de către proprietarul, utilizatorul sau deţinătorul terenului, după caz.

Art. 14. – Modalităţile de aplicare a prevederilor prezentului capitol, modelul şi cererea de autorizaţie pentru cultivarea în scop licit a plantelor ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope se stabilesc prin normele metodologice de aplicare a prezentei legi şi conform prevederilor legale în vigoare.

CAPITOLUL IV Producerea, fabricarea şi distribuţia plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope

Art.15. – (1) Desfăşurarea activităţilor de producere, fabricare, depozitare, comerţ, deţinere şi distribuire a plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope este interzisă fără autorizaţie eliberată de către Ministerul Sănătăţii.

(2) Eliberarea autorizaţiei pentru desfăşurarea activităţilor prevăzute la alin.(1) se face după verificarea spaţiului, personalului şi mijloacelor tehnice destinate desfăşurării operaţiunilor solicitate, în condiţiile stabilite prin normele metodologice de aplicare a prezentei legii.

(3) Autorizaţiile pentru operaţiunile prevăzute la alin. (1) sunt eliberate dacă utilizarea plantelor, a substanţelor şi a preparatelor prevăzute în tabelele II şi III din anexă este limitată în scopul utilizării în industrie sau pentru producerea de sămânţă, precum şi pentru uz medical, ştiinţific sau tehnic.

(4) Încetarea activităţii, precum şi orice modificare a situaţiei care a justificat eliberarea autorizaţiei se notifică autorităţii emitente, înainte de a fi efectuată, în termenul şi condiţiile stabilite prin normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

(5) Valabilitatea autorizaţiei pentru desfăşurarea activităţilor prevăzute la alin. (1) nu poate depăşi termenul autorizaţiei de funcţionare.

Art. 16. – (1) Ministerul Sănătăţii aprobă pentru fiecare an cantităţile estimate din diferite substanţe şi preparate pe care orice cultivator, producător, distribuitor, importator sau exportator

Scanned with OKEN Scanner

autorizat are dreptul să le cultive, să le producă, să le fabrice, să le importe sau să le exporte. Aceste limite pot fi modificate, dacă este necesar, în cursul anului.

(2) Orice producător sau importator autorizat are dreptul să producă, să fabrice sau să importe numai cantităţile de substanţe şi preparate necesare operaţiunii aprobate.

Art. 17. -În vederea aprobării prevăzute la art.16, producătorii şi importatorii transmit anual Ministerului Sănătăţii estimările cantităţilor diferitelor substanţe şi preparate pe care le produc, fabrică sau importă.

Art. 18. – Modalităţile de aplicare a prezentului capitol, întocmirea dosarului ce însoţeşte cererea şi modelul de autorizaţie sunt stabilite prin normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

CAPITOLUL V Import/export şi tranzit cu plante, substanţe şi preparate stupefiante şi psihotrope

Art. 19. – Sunt interzise importurile şi exporturile în şi din România cu încălcarea prevederilor prezentei legi.

Art. 20. – Operaţiunile de export sau de import cu plantele, substanţele şi preparatele prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă se desfăşoară în baza unei autorizaţii de export sau import, eliberată, pentru fiecare operaţiune în parte, de către Ministerul Sănătăţii prin serviciul specializat, conform modelului prevăzut în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

Art. 21. – Operaţiunile de import/export cu plante, substanţe şi preparate prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă pot fi efectuate numai de persoanele titulare ale autorizaţiei prevăzute la art.12, art.15 şi art.49 în limitele estimărilor anuale.

Art. 22. – (1) Modelul cererii pentru obţinerea autorizaţiei pentru import sau export este prevăzut în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) Pentru obţinerea autorizaţiei de export este necesar şi un exemplar original al autorizaţiei de import emisă de autoritatea competentă din ţara importatorului.

Art. 23. – (1) Autorizaţia de import sau de export indică autoritatea care a emis-o şi conţine aceleaşi informaţii ca şi cererea privind operaţiunea prevăzută la art.22 alin.(1).

(2) Autorizaţia de export cuprinde în mod obligatoriu numărul şi data autorizaţiei de import care atestă că importul substanţei sau preparatului este autorizat.

Art. 24. – (1) Ministerul Sănătăţii eliberează importatorului două exemplare originale ale autorizaţiei de import, dintre care un exemplar se anexează documentelor de transport.

(2) Ministerul Sănătăţii eliberează exportatorului două exemplare originale ale autorizaţiei de export, dintre care un exemplar se anexează documentelor de transport.

Art. 25. – În cazul în care cantitatea de plante, substanţe sau preparate efectiv exportată este mai mică decât cea indicată pe autorizaţia de export, Ministerul Sănătăţii precizează acest lucru pe autorizaţie şi pe toate copiile sale oficiale.

Art. 26. – Atunci când transportul a ajuns pe teritoriul României, Ministerul Sănătăţii restituie autorităţii competente din ţara exportatoare autorizaţia de export emisă de aceasta, cu specificarea cantităţii efectiv importate din fiecare plantă, substanţă şi preparat.

Art. 27. – Documentele comerciale, documentele de vamă sau de transport, precum şi alte documente de expediere trebuie să indice numele plantelor şi al substanţelor aşa cum acestea figurează în tabelele Convenţiilor internaţionale şi, după caz, denumirea comercială a preparatelor, cantităţilor exportate de pe teritoriul naţional sau care urmează a fi importate, numele şi adresele exportatorului, ale importatorului şi cele ale destinatarului.

Art. 28. – (1) Este interzisă depozitarea în regim de antrepozitare şi în zonele libere, a plantelor, substanţelor sau preparatelor ce conţin substanţe stupefiante sau psihotrope indigene sau de import.

Scanned with OKEN Scanner

(2) Sunt interzise importurile pe teritoriul României sub formă de transporturi adresate unui depozit de vamă.

(3) Sunt interzise exporturile de pe teritoriul României sub formă de transporturi adresate unui depozit de vamă, cu excepţia cazului în care autoritatea competentă a ţării importatoare a precizat pe autorizaţia de import că aprobă o astfel de operaţiune.

Art. 29. – Transporturile ce intră sau ies de pe teritoriul României, fără a fi însoţite de o autorizaţie de import sau de export, precum şi cele care nu sunt conforme autorizaţiei sunt reţinute de autorităţile competente, până la justificarea legitimităţii transportului sau până la rămânerea definitivă şi irevocabilă a hotărârii judecătoreşti prin care se dispune confiscarea transportului respectiv.

Art. 30. – (1) Birourile vamale de frontieră şi birourile vamale de interior pentru importul sau exportul de plante, substanţe sau preparate prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă sunt stabilite de autoritatea vamală competentă şi se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, în termen de 30 de zile de la publicarea normelor metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) Modalitatea de transmitere a informaţiei de la punctele vamale către Ministerul Sănătăţii se va preciza în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

Art. 31. – (1) Tranzitarea pe teritoriul României a unui transport de plante, substanţe sau preparate conţinând substanţe prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă este permisă numai dacă la punctele de control pentru trecerea frontierei se prezintă autorizaţia de import-export pentru acel transport.

(2) Destinaţia unui transport aflat în tranzit pe teritoriul României poate fi schimbată numai după eliberarea unei noi autorizaţii de export de către autoritatea competentă din ţara exportatoare.

(3) Nici un transport de plante, substanţe şi de preparate prevăzute la alin.(1), aflat în tranzit pe teritoriul României, nu poate fi supus vreunui tratament care să-i modifice natura sau ambalajul.

Art. 32. – Dispoziţiile art.31 nu sunt aplicabile dacă transportul este efectuat pe cale aeriană. În situaţia în care aeronava face escală sau aterizează forţat pe teritoriul României, transportul va fi tratat ca un export de pe teritoriul României către ţara destinatară numai în condiţiile descărcării sau dacă circumstanţele impun acest lucru.

CAPITOLUL VI Transportul plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope

Art. 33. – (1) Unităţile autorizate şi transportatorii autorizaţi de către Ministerul Transporturilor, Construcţiilor şi Turismului sunt obligaţi să ia măsuri corespunzătoare pentru a preveni deturnarea din circuitul legal a plantelor, substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelele din anexă.

(2) Transportul se efectuează cu îndeplinirea următoarelor obligaţii:

a) este însoţit de documentele prevăzute de lege;
b) preparatele sunt transportate în containere cu sigilii nefalsificabile şi care să permită controlul;
c) orice circumstanţe care ar permite traficul ilegal trebuie comunicate autorităţilor competente, în cel mai scurt timp.

CAPITOLUL VII Utilizarea medicală şi distribuţia substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope

Art. 34. – Farmaciile cu circuit deschis, farmaciile cu circuit închis, cabinetele medicale în specialitatea medicina de familie, precum şi centrele de tratament pentru toxicomani îşi desfăşoară activitatea cu plante, substanţe şi preparate stupefiante şi psihotrope în baza autorizaţiei de funcţionare, conform normelor metodologice de aplicare a prezentei legi.

Scanned with OKEN Scanner

Art. 35. – Achiziţionarea de plante, substanţe şi preparate din tabelele II şi III din anexa la prezenta lege poate fi efectuată numai de la o persoană juridică autorizată, potrivit dispoziţiilor art.15.

Art. 36. – (1) Persoanele juridice pot să achiziţioneze, să distribuie şi să utilizeze în limita nevoilor lor, plante, substanţe şi preparate prevăzute în tabelele II şi III din anexă, numai dacă deţin autorizaţie emisă de către Ministerul Sănătăţii.

(2) Conţinutul şi modalitatea de control al truselor de prim-ajutor vor fi precizate prin normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

Art. 37. – (1) Preparatele şi substanţele stupefiante şi psihotrope pot fi utilizate în scop medical numai pe baza prescripţiilor medicale, în conformitate cu normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) Prescrierea substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelul II din anexa la prezenta lege se face pe formulare speciale, securizate, sau în condici de prescripţii medicale ori condici de aparat, destinate exclusiv prescrierii acestora, în cadrul unităţilor sanitare umane sau veterinare, în condiţiile prevăzute în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

(3) Prescrierea substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelul III din anexă, se face pe formulare care se reţin la eliberare, în condiţiile prevăzute în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

(4) Eliberarea substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelele II şi III din anexă, fără prescripţie medicală, este interzisă, cu excepţia preparatelor prevăzute în normele metodologice de aplicare a prezentei legi, în baza art.6 alin.(2).

Art. 38. – (1) Plantele şi substanţele prevăzute în tabelele II şi III din anexă pot fi prescrise pacienţilor în conformitate cu prevederile art.37 numai sub formă de preparate farmaceutice, realizate industrial sau în farmacie, de către:

a) medicii titulari ai autorizaţiei de liberă practică, în conformitate cu normele metodologice la prezenta lege;
b) medicii veterinari titulari ai autorizaţiei de liberă practică, în conformitate cu normele metodologice la prezenta lege.

(2) Pacienţii aflaţi în tratament cu medicamente care conţin substanţe stupefiante sau psihotrope prevăzute în tabelul II din anexă pot deţine cantitatea prescrisă numai în baza prescripţiei medicale.

(3) Medicamentele care conţin substanţe stupefiante sau psihotrope, obţinute pe bază de prescripţie medicală, rămase neutilizate, vor fi distruse conform procedurilor stabilite prin normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

Art. 39. – Modalitatea privind prescrierea şi eliberarea preparatelor farmaceutice prevăzute în tabelele II şi III din anexă, precum şi modelul formularelor sunt prevăzute în normele metodologice la prezenta lege.

Art. 40. – Este interzisă deţinerea, în orice scop, a plantelor, substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă în afară de cazul în care este autorizată, potrivit prevederilor prezentei legi şi ale normelor metodologice de aplicare a acesteia.

Art. 41. – Condiţiile în care călătorii pot deţine medicamente ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope vor fi stabilite în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

CAPITOLUL VIII Obligaţii ale persoanelor autorizate să efectueze operaţiuni cu plante, substanţe şi preparate care conţin substanţe stupefiante şi psihotrope

Art. 42. – (1) Persoanele juridice autorizate să desfăşoare activităţi de cultivare, producere, fabricare, depozitare, de import şi export cu plante, substanţe şi preparate care conţin substanţe stupefiante şi psihotrope sunt obligate să transmită Ministerului Sănătăţii următoarele documente:

Scanned with OKEN Scanner

a) o situaţie lunară a cantităţilor din fiecare plantă, substanţă şi din fiecare preparat importate sau exportate cu indicarea ţării expeditoare şi a ţării destinatare, în termen de cel mult 5 zile lucrătoare de la sfârşitul fiecărei luni;
b) o situaţie recapitulativă a datelor transmise conform lit. a) privind anul calendaristic trecut, inclusiv situaţia stocului la data de 31decembrie a acelui an, cel mai târziu până la data de 15 februarie a fiecărui an;
c) situaţia privind cantităţile din fiecare substanţă şi din fiecare preparat produse sau fabricate, în termenele prevăzute la lit. a) şi b);
d) situaţia privind cantitatea din fiecare substanţă utilizată pentru fabricare, în termenele prevăzute la lit. a) şi b);
e) o situaţie privind estimarea necesarului de plante, substanţe şi preparate pentru anul calendaristic următor, conform formularelor prevăzute în normele metodologice de aplicare a prezentei legi, cel mai târziu la data de 31 mai a fiecărui an;
f) o situaţie trimestrială din partea producătorilor şi distribuitorilor, care să specifice mişcările cantităţilor de plante, substanţe, preparate care conţin substanţe stupefiante şi psihotrope, la nivel naţional, efectuate în această perioadă.

(2) Datele prevăzute la lit. a)-c) se transmit pentru fiecare plantă cultivată, importată, exportată, în aceleaşi termene.

(3) La cererea Ministerului Sănătăţii, persoanele juridice autorizate sunt obligate să transmită, în cursul anului, situaţii recapitulative după modelul formularelor prezentate în normele metodologice de aplicare la prezenta lege.

(4) Ministerul Sănătăţii şi Ministerul Agriculturii, Pădurilor şi Dezvoltării Rurale colectează, analizează şi comunică Agenţiei Naţionale Antidrog, în vederea centralizării şi transmiterii către organismele internaţionale, toate datele statistice pe care le deţin în legătură cu activităţile prevăzute la art.1, solicitate prin convenţiile internaţionale la care România este parte.

Art. 43. – (1) Orice achiziţie, transmitere, operaţiune de comerţ, export sau import de plante, substanţe şi preparate prevăzute în tabelele I şi II din anexă trebuie, în momentul efectuării operaţiunii, să fie înregistrată conform condiţiilor stabilite în normele metodologice de aplicare a prezentei legi. Aceste documente se păstrează timp de 5 ani.

(2) Comenzile şi facturile pentru plante, substanţe şi preparate din tabelul II se efectuează pe formulare separate.

Art. 44. – (1) Orice persoană juridică autorizată care deţine plante, substanţe şi preparate prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă, este obligată să asigure condiţii de păstrare şi depozitare conform normelor metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) Orice persoană autorizată care deţine plante, substanţe şi preparate prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă este obligată să ia măsuri de pază pentru prevenirea sustragerii acestora.

Art. 45. – (1) Substanţele şi preparatele prevăzute în tabelele II şi III din anexă se pun în circulaţie numai în ambalaje adecvate, închise şi etichetate conform normelor metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) Ambalajele exterioare ale coletelor de expediţie nu trebuie să conţină nici o altă indicaţie în afara numelui şi adreselor expeditorului şi destinatarului, precum şi marca expeditorului.

Art. 46. – (1) Eticheta sub care un preparat este pus în vânzare prevede obligatoriu denumirea, cantitatea şi concentraţia de substanţă activă, numărul seriei de fabricaţie, numele unităţii producătoare şi termenul de valabilitate.

(2) Etichetele şi alte suporturi informaţionale, cum sunt prospectele ce însoţesc condiţionările pentru distribuţia en-detail, indică modul de utilizare, precum şi precauţiile ce trebuie luate şi

Scanned with OKEN Scanner

atenţionările ce sunt necesare pentru siguranţa utilizatorului, în condiţiile prevăzute de normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

Art. 47. – (1) Orice publicitate cu privire la substanţele şi preparatele din tabelele I, II şi III din anexă este interzisă, în afară de publicaţiile ştiinţifice sau profesionale, recunoscute pe plan naţional, destinate cercetătorilor sau profesioniştilor.

(2) Este interzisă distribuirea de eşantioane ale substanţelor şi preparatelor prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă.

Art. 48. – Distrugerea substanţelor şi preparatelor identificate ca necorespunzătoare calitativ de către persoana juridică autorizată sau de Agenţia Naţională a Medicamentului, după caz, cu termen de valabilitate expirat sau care au fost returnate se efectuează de către o societate autorizată, în baza aprobării de distrugere emisă de către Ministerul Sănătăţii şi în prezenţa unei comisii constituite în condiţiile prevăzute în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

CAPITOLUL IX Cercetări medicale şi ştiinţifice, învăţământ

Art. 49. – (1) Ministerul Sănătăţii autorizează, în scopul cercetării medicale sau ştiinţifice, pentru învăţământ sau pentru efectuarea de constatări ori expertize tehnico-ştiinţifice, fizico-chimice, dispuse de autorităţile judiciare, potrivit legii, o persoană fizică sau juridică, după caz, să cultive, să producă, să fabrice, să achiziţioneze, să transporte, să importe, să exporte, să utilizeze, să deţină plante, substanţe şi preparate, prevăzute în tabelele I, II şi III din anexă, în cantităţi care să nu le depăşească pe cele strict necesare scopului urmărit, în condiţiile prezentate în normele metodologice de aplicare a prezentei legi.

(2) Autorizaţia prevăzută la alin.(1) poate fi acordată şi pentru alte operaţiuni din cele enumerate la art.4, în măsura în care asemenea operaţiuni sunt necesare scopului urmărit.

(3) Beneficiarul autorizaţiei prevăzute la alin.(1) consemnează într-un registru, pe care îl păstrează timp de 5 ani, cantităţile de plante, substanţe şi preparate pe care le importă, achiziţionează, fabrică, utilizează şi distruge, precum şi data operaţiunilor şi numele furnizorilor. El are obligaţia de a comunica trimestrial şi anual Ministerului Sănătăţii cantităţile importate, utilizate sau deţinute în stoc până la epuizarea acestuia, în condiţiile prevăzute la art.42.

(4) Organele de poliţie şi vamale pot trimite, pentru analize de laborator, Organului Internaţional de Control al Stupefiantelor din cadrul ONU sau autorităţilor competente ale altor state, eşantioane ale substanţelor, plantelor ori preparatelor prevăzute în tabelele I, II sau III din anexă.

CAPITOLUL X Sancţiuni

Art. 50. – În cazul în care există sau se presupune în mod justificat că există un risc iminent şi grav pentru sănătate, autorităţile sanitare vor adopta măsurile de precauţie care vor consta în:

a) blocarea mărfii, retragerea de pe piaţă şi interzicerea utilizării specialităţilor farmaceutice, formulelor magistrale şi preparatelor oficinale, precum şi suspendarea activităţilor, publicităţii şi închiderea provizorie a localurilor, centrelor sau serviciilor;
b) suspendarea elaborării, prescrierii, eliberării şi furnizării de preparate în faza de cercetare clinică sau pentru cercetare pe animale.

Art. 51. – În cazul încălcării repetate a prevederilor art.42 alin.(1)-(3) Ministerul Sănătăţii poate suspenda autorizaţia pentru desfăşurarea activităţilor prevăzute la art.15 alin.(1), pentru o perioadă de 1-3 luni.

Art. 52. – (1) Constituie contravenţii şi se sancţionează, după cum urmează:

Scanned with OKEN Scanner

a) nerespectarea prevederilor art.13 alin.(1), art.37 alin.(2)-(4), art.44-46, cu amendă de la 200-1.000 lei RON;
b) nerespectarea prevederilor art.43 alin.(1) şi (2), cu amendă de la 500 la 2000 lei RON;
c) nerespectarea prevederilor art.15 alin.(4), art.47 şi art.48, cu amendă de la 1000 la 5000 lei RON;
d) nerespectarea prevederilor art.42 alin.(1)-(3) şi art.43, cu amendă de la 5000 la 20000 lei RON.

(2) Constatarea contravenţiilor şi aplicarea sancţiunilor se fac de către personalul anume împuternicit din cadrul Ministerului Sănătăţii şi al Ministerului Agriculturii, Pădurilor şi Dezvoltării Rurale, Direcţiei Generale de Combatere a Criminalităţii Organizate şi Antidrog şi Agenţiei Naţionale Antidrog.

(3) Dispoziţiile referitoare la contravenţii prevăzute la alin.(1) şi (2) se completează cu prevederile Ordonanţei Guvernului nr.2/2001 privind regimul juridic al contravenţiilor, aprobată cu modificări şi completări prin Legea nr.180/2002, cu modificările şi completările ulterioare.

CAPITOLUL XI Dispoziţii tranzitorii şi finale

Art. 53. – La data intrării în vigoare a prezentei legi, Legea nr.73/1969 privind regimul produselor şi al substanţelor stupefiante, publicată în Buletinul Oficial al Republicii Socialiste România, Partea I, nr.154 din 29 decembrie 1969, cu modificările ulterioare şi Hotărârea de Guvern nr.75/1991 pentru stabilirea şi sancţionarea contravenţiilor la normele privind regimul juridic al produselor şi substanţelor stupefiante, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr.20 din 28 ianuarie 1991, cu modificările ulterioare, se abrogă.

Art. 54. – Autorizaţiile eliberate în baza Legii nr.73/1969 îşi menţin valabilitatea pentru o perioadă de cel mult 3 ani de la data intrării în vigoare a prezentei legi, urmând ca în acest interval să fie preschimbate conform prevederilor prezentei legi.

Art. 55. – În scopul îndeplinirii obligaţiilor asumate de România prin convenţiile internaţionale şi pentru raportarea datelor solicitate de organele şi organismele competente, termenele de raportare prevăzute la art.42 pot fi modificate prin ordin al ministrului sănătăţii.

Art. 56. – Prezenta lege intră în vigoare la 7 luni de la data publicării în Monitorul Oficial al României, cu excepţia art.57, care intră în vigoare la data publicării.

Art. 57. – În termen de 6 luni de la data publicării prezentei legi în Monitorul Oficial al României, Ministerul Sănătăţii va elabora normele metodologice de aplicare a acesteia, care vor fi aprobate prin hotărâre a Guvernului.

Această lege a fost adoptată de Parlamentul României, cu respectarea prevederilor articolului 75 şi ale articolului 76 alineatul (2) din Constituţia României, republicată.

Preşedintele
Camerei deputaţilor

Adrian Năstase

Preşedintele
Senatului

Nicolae Văcăroiu

Bucureşti, 29 noiembrie 2005 Nr. 339

Scanned with OKEN Scanner

ANEXĂ

TABELUL I

Plante, substanţe şi preparate cu substanţe psihotrope şi stupefiante interzise, lipsite de interes recunoscut în medicină*

Stupefiante

1. Acetorfină
2. Acetil-alfa-metilfentanil
3. Alfa-metilfentanil
4. Alfa-metiltiofentanil
5. Beta-hidroxifentanil
6. Beta-hidroxi-metil-3-fentanil
7. Cetobemidonă
8. Dezomorfină
9. Etorfină
10. Heroină
11. 3- metilfentanil
12. 3- metiltiofentanil
13. MPPP
14. Para-fluorofentanil
15. PEPAP
16. Tiofentanil

Psihotrope

1. Brolamfetamină
2. Catinonă
3. 2C-B
4. 2C-I
5. 2C-T-7
6. DET
7. DMA
8. DMHP
9. DMT
10. DOET
11. Eticiclidină
12. Etriptamină
13. N-hidroxi MDA
14. (+)-LYSERGIDE
15. N-etil MDA, MDE
16. MDMA
17. Mescalină
18. Metcatinonă
19. Metil-4aminorex
20. MMDA
21. 4-MTA
22. Parahexil
23. PMA
24. PMMA
25. Psilocină, psilotsin
26. Psilocibină
27. Roliciclidină
28. STP, DOM
29. Tenamfetamină
30. Tenociclidină
31. Tetrahidrocanabinol, izomerii următori şi variantele lor stereochimice:
    - tetrahidro-7,8,9,10 trimetil-6,6,9 pentil-3 *6*H-dibenzo[*b*,d] piran o1-1
    - (*9*R, 10*a*R)-tetrahidro-8,9, 10, 10a trimetil-6,6,9 pentil-3 *6*H-dibenzo[*b*,d]piran o1-1
    - (6*a*R, 9R, 10*a*R)-tetrahidro-6a,9,10,10a trimetil-6,6,9 pentil-3 *6*H-dibenzo[*b*,d] piran o1-1
    - (6*a*R,10*a*R)-tetrahidro-6a,7,10,10a trimetil-6,6,9 pentil-3 *6*H-dibenzo[*b*,d] piran o1-1
    - tetrahidro-6a,7,8,9-trimetil-6,6,9 pentil-3 *6*H-dibenzo[*b*,d] piran o1-1(6*a*R,10*a*R)-hexahidro-6a,7,8,9,10,10a dimetil-6,6 metilenă-9 pentil-3 *6*H-dibenzo [*b*,d] piran o1
32. TMA

Scanned with OKEN Scanner

Sunt supuse aceloraşi reguli şi: a) izomerii acestor substanţe, cu excepţia cazului în care sunt menţionaţi expres numai anumiţi izomeri, în toate cazurile în care asemenea izomeri pot exista, conform formulei chimice corespunzătoare a substanţei în cauză; b) eterii şi esterii acestor substanţe, în cazurile în care pot exista; c) sărurile acestor substanţe, inclusiv cele ale eterilor, esterilor şi izomerilor, în toate cazurile în care pot exista.

TABELUL II

Plante, substanţe şi preparate ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope care prezintă interes în medicină, supuse unui control strict

Stupefiante

1. Acetildihidrocodeină*
2. Acetilmetadol
3. Alfentanil
4. Allilprodină
5. Alfacetilmetadol
6. Alfameprodină
7. Alfametadol
8. Alfaprodină
9. Anileridină
10. Benzetidină
11. Benzilmorfină
12. Betacetilmetadol
13. Betameprodină
14. Betametadol
15. Betaprodină
16. Bezitramidă
17. Butirat de dioxafetil
18. Cannabis, rezină de canabis, extracte şi tincturi de cannabis
19. Clonitazenă
20. Coca, frunze de
21. Cocaină
22. Codeină*
23. Codoximă
24. Concentrat de pai de mac
25. Dextromoramidă
26. Dextropropoxifen*
27. Diampromidă
28. Dietiltiambutenă
29. Difenoxin
30. Dihidromorfină
31. Dimenoxadol
32. Dimepheptanol
33. Dimetiltiambutenă
34. Dioxafetilbutirat
35. Difenoxilat
36. Dihidrocodeină*
37. Dipipanonă
38. Drotebanol
39. Ecgonină, esterii şi derivaţii care se pot transforma în ecgonină şi cocaină
40. Etilmetiltiambutenă
41. Etilmorfină*
42. Etonitazen
43. Etoxeridin
44. Fenadoxonă
45. Fenampromidă
46. Fenazocin
47. Fenomorfan
48. Fenoperidină
49. Fentanil
50. Folcodin*
51. Furetidină
52. Hidrocodon
53. Hidromorfinol
54. Hidromorfonă
55. Hidroxipetidină
56. Izometadon
57. Levometorfan
58. Levomoramid
59. Levofenacilmorfan
60. Levorfanol
61. Metazocin
62. Metadonă
63. Metadonă, intermediar al
64. Metildezorfină
65. Metildihidromorfină
66. Metopon
67. Moramidă, intermediar al

Scanned with OKEN Scanner

68. Morferidină
69. Morfină
70. Morfină metobromidă şi alţi derivaţi morfinici cu azot pentavalent
71. Morfină N-oxid
72. Myrofină
73. Nicocodină*
74. Nicodicodină*
75. Nicomorfină
76. Noracimetadol
77. Norcodeină*
78. Norlevorfanol
79. Normetadonă
80. Normorfină
81. Norpipanon
82. Opium
83. Oxicodon
84. N-oximorfină
85. Oximorfon
86. Petidină
87. Petidină, intermediar A al
88. Petidină, intermediar B al
89. Petidină, intermediar C al
90. Piminodină
91. Piritramidă
92. Proheptazină
93. Properidină
94. Propiram*
95. Racemetorfan
96. Racemoramidă
97. Racemorfan
98. Remifentanil
99. Sufentanil
100. Tebaconă
101. Tebaină
102. Tilidină
103. Trimeperidina

Psihotrope

1. Amfetamină
2. Dexamfetamină
3. Dronabinol (Această DCI desemnează numai una din variantele stereochimice de *delt*a-9-tetrahidrocanabinol, şi anume (-) *trans-delt*a-9-tetra-hidrocanabinol.) *Delt*a-9-tetrahidrocanabinol şi variantele ei stereochimice
4. Fenetilină
5. Levamfetamină
6. Levometamfetamină
7. Meclocvalon
8. Metamfetamină
9. Metacvalon
10. Metilfenidat
11. Fenciclidină
12. Fenmetrazină
13. Racemat de metamfetamină
14. Secobarbital
15. Zipeprol

Sunt supuse aceloraşi reguli şi: a) izomerii acestor substanţe, cu excepţia cazului în care sunt menţionaţi expres numai anumiţi izomeri, în toate cazurile în care asemenea izomeri pot exista, conform formulei chimice corespunzătoare a substanţei în cauză; b) eterii şi esterii acestor substanţe, în cazurile în care pot exista; c) sărurile acestor substanţe, inclusiv cele ale eterilor, esterilor şi izomerilor, în toate cazurile în care pot exista.

*cu excepţia preparatelor

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Plante, substanţe şi preparate ce conţin substanţe stupefiante şi psihotrope care prezintă interes în medicină, supuse controlului*

Preparate cu substanţe stupefiante

1. Acetildihidrocodeină
2. Codeină
3. Dihidrocodeină
4. Etilmorfină
5. Nicocodină
6. Nicodicodină
7. Norcodeină
8. Folcodin

Psihotrope

1. Allobarbital
2. Alprazolam
3. Amfepramon
4. Aminorex
5. Amobarbital
6. Barbital
7. Benzfetamină
8. Bromazepam
9. Brotizolam
10. Buprenorfină
11. Butalbital
12. Butobarbital
13. Catina*
14. Camazepam
15. Ciclobarbital
16. Clordiazepoxid
17. Clobazam
18. Clonazepam
19. Clorazepat
20. Clotiazepam
21. Cloxazolam
22. Delorazepam
23. Diazepam
24. Estazolam
25. Etclorvynol
26. Etinamat
27. Etilamfetamină
28. Fencamfamină
29. Fendimetrazin
30. Fenobarbital
31. Fenproporex
32. Fentermină
33. Fludiazepam
34. Flunitrazepam
35. Flurazepam
36. GHB
37. Glutetimidă
38. Halazepam
39. Haloxazolam
40. Ketazolam
41. Lefetamină
42. Loflazepat de etil
43. Loprazolam
44. Lorazepam
45. Lormetazepam
46. Mazindol
47. Medazepam
48. Mefenorex
49. Meprobamat
50. Mezocarb
51. Metilfeno-barbital
52. Metiprilon
53. Midazolam
54. Nimetazepam
55. Nitrazepam
56. Nordazepam
57. Oxazepam
58. Oxazolam
59. Pemolină
60. Pentazocin
61. Pentobarbital
62. Pinazepam
63. Pipradol
64. Prazepam

* Substanţa psihotropă din arbustul *Catha edulis* Forsk (*Celastraceae*), popular *khat*, nu specia *Hippophae rhamnoides* L. (*Eleagnaceae*), cunoscută popular drept *cătină*.

Scanned with OKEN Scanner

65. Pirovaleron
66. Secbutabarbital
67. Temazepam
68. Tetrazepam
69. Triazolam
70. Vinilbital
71. Zolpidem

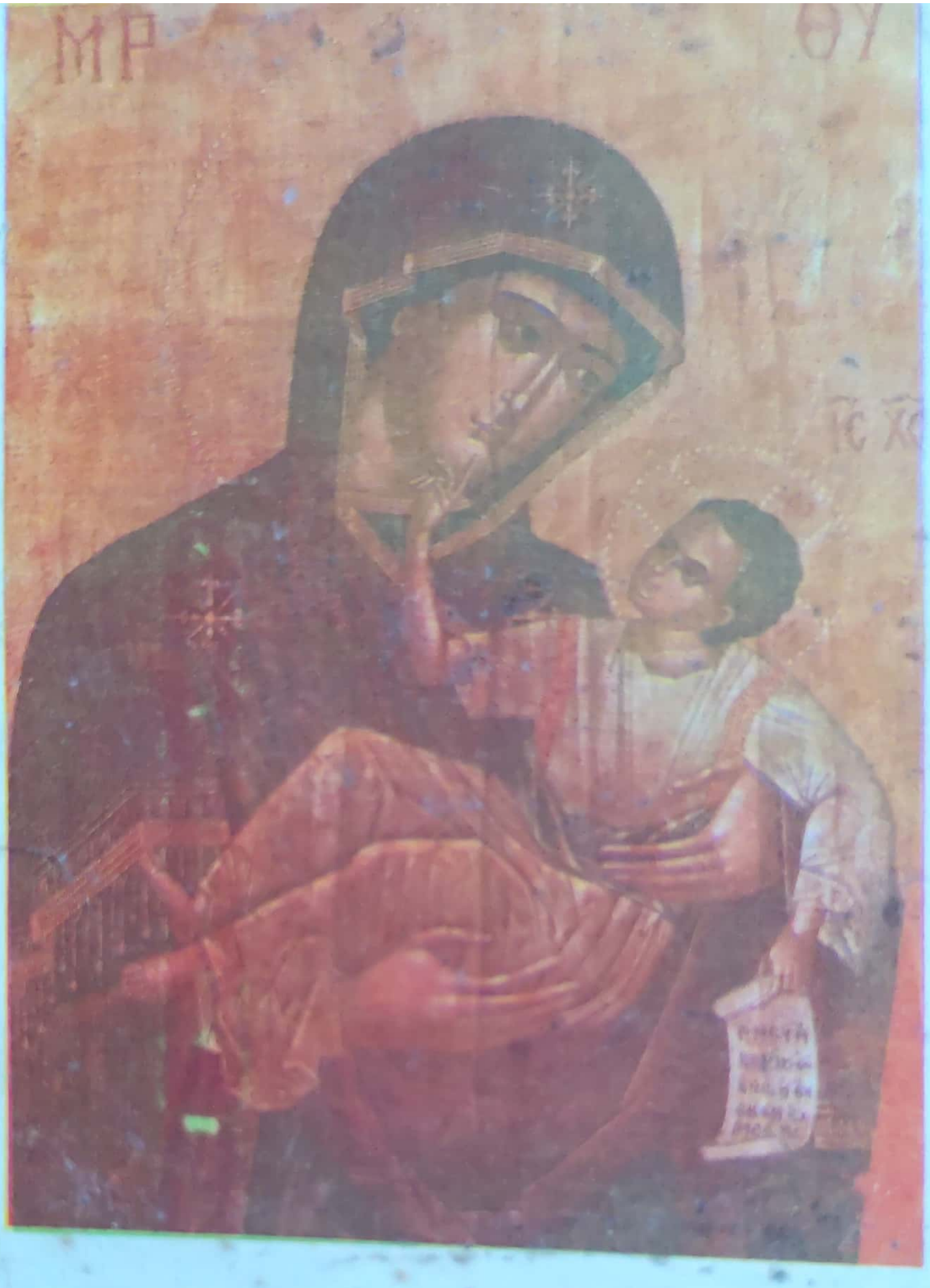
Sunt supuse aceloraşi reguli şi: a) izomerii acestor substanţe, cu excepţia cazului în care sunt menţionaţi expres numai anumiţi izomeri, în toate cazurile în care asemenea izomeri pot exista, conform formulei chimice corespunzătoare a substanţei în cauză; b) eterii şi esterii acestor substanţe, în cazurile în care pot exista; c) sărurile acestor substanţe, inclusiv cele ale eterilor, esterilor şi izomerilor, în toate cazurile în care pot exista.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentul volum reprezintă o culegere de materiale în care sunt prezentate atât aspecte fundamentale, cât şi aplicative, toate în scopul facilitării accesului la informaţie pentru colegii medici care, în conformitate cu noua lege privind regimul psihotropelor şi stupefiantelor, vor fi puşi în situaţia de a prescrie opioide, atât pentru afecţiuni oncologice cât şi neoncologice.

ISBN 973-7780-58-2
9 789737 780584

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

CREZUL SAU SIMBOLUL CREDINȚEI

Cred întru unul Dumnezeu, Tatăl Atotțiitorul, Făcătorul cerului și al pământului, văzutelor tuturor și nevăzutelor.

Și întru unul Domn Iisus Hristos, Fiul lui Dumnezeu, Unul-Născut, Carele din Tatăl S-a născut mai înainte de toți vecii. Lumină din lumină, Dumnezeu adevărat din Dumnezeu adevărat, născut, nu făcut; Cel de o ființă cu Tatăl, prin Carele toate s-au făcut.

Carele pentru noi oamenii și pentru a noastră mîntuire S-a pogorît din ceruri și S-a întrupat de la Duhul Sfînt și din Maria Fecioara, și S-a făcut om.

Și s-a răstignit pentru noi în zilele lui Ponțiu Pilat și a pătimit și s-a îngropat.

Și a înviat a treia zi, după Scripturi.

Și S-a suit la ceruri și șade de-a dreapta Tatălui.

Și iarăși va să vină cu slavă, să judece viii și morții, a Cărui împărăție nu va avea sfîrșit.

Și întru Duhul Sfînt, Domnul de viața făcătorul, Carele de la Tatăl purcede, Cela ce împreună cu Tatal și cu Fiul este închinat și slăvit, Carele a grait prin prooroci.

Întru una, sfîntă, sobornicească și apostolească Biserică.

Mărturisesc un Botez, întru iertarea păcatelor.

Aștept învierea morților.

Și viața veacului ce va să fie. Amin.

Tatăl nostru, Carele ești în ceruri, sfințească-se numele Tău, vie împărăția Ta, facă-se voia Ta precum în cer așa și pe pământ. Piinea noastră cea de toate zilele dă-ne-o nouă astăzi. Și ne iartă nouă greșalele noastre, precum și noi iertăm greșiților noștri. Și nu ne duce pe noi în ispită, ci ne izbăvește de cel rău.

Că a Ta este împărăția și puterea și slava, a Tatălui și a Fiului și a Sfîntului Duh, acum și pururea și în vecii vecilor. Amin.

Scanned with OKEN Scanner